

Aus der Klinik für  
Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Jörg Wiltfang)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel  
an der Christian–Albrechts–Universität zu Kiel

---

**„UNTERSUCHUNG DES REGENERATIVEN POTENTIALS DER  
MANDIBULA MITTELS UNKRITISCHEM DEFEKTMODELL IN DER  
RATTE“**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**ANNE GARLING**  
aus Schwerin

Kiel **2013**

1. Berichterstatter: PD Dr. Dr. Stephan Becker

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christof Dörfer

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.2014

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 14.03.2014

gez. Prof. Dr. Dr. Cascorbi

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Meiner Familie





# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>8</b>
2.1	Versuchsablauf.....	8
2.2	Mikro-Computertomographie .....	15
2.3	Statistik.....	18
2.3.1	zweidimensionale Defektbeurteilung .....	18
2.3.2	dreidimensionale Defektbeurteilung .....	19
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>20</b>
3.1	klinischer Verlauf.....	20
3.2	zweidimensionale Auswertung .....	20
3.3	dreidimensionale Auswertung .....	21
3.4	deskriptive Auswertung der Mikro-Computertomographie.....	23
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>42</b>
7.1	Tierversuchsgenehmigung.....	42
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>44</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>45</b>

# 1 Einleitung

Das Vorhandensein von Zähnen nimmt in der Gesellschaft einen immer größeren Stellenwert ein. Zahnlosigkeit wird mit alten Menschen assoziiert und kann zur psychischen Belastung für Patienten werden (GERRITSEN et al. 2010). Daher ist die ästhetische und kaufunktionelle Rehabilitation insbesondere zahnloser Patienten bis heute eine der großen Herausforderungen der präprothetischen Chirurgie.

Auf dem Gebiet der zahnärztlichen Prothetik wurden Anfang des 18. Jahrhunderts durch die erstmalige Herstellung von herausnehmbarem Zahnersatz bedeutende Fortschritte zur Rehabilitation des Kausystems erzielt (REITEMEIER et al. 2006), welche die bis dato vordergründig praktizierte zahnärztliche Behandlung durch „Zahnbrecher“, Barbieri und Chirurgen (STRUB et al. 2011) nach und nach ablöste. Ein berühmtes Beispiel in der geschichtlichen Entwicklung der prothetischen Zahnheilkunde stellt George Washington dar. Dieser litt schon in jungen Jahren unter frühzeitigem Zahnverlust. Als erster Präsident der Vereinigten Staaten von Amerika gebrauchte Washington als Mann der Öffentlichkeit eine Vielzahl von prothetischen Konstruktionen zur Erfüllung von letztendlich ausschließlich kosmetischen und weniger kaufunktionellen Anforderungen (SUHR 2007).

Im neunzehnten Jahrhundert wurde mehr und mehr der Wiederherstellung der Funktion des Zahnersatzes eine größere Bedeutung zugedacht (STRUB et al. 2005). Technische Innovationen, wie die Herstellung von prothetischen Arbeiten auf Gipsmodellen und Prothesenbasisgestaltungen aus Kautschuk mit darin verankerten Porzellanzähnen, führten zu bedeutenden Fortentwicklungen (STRUB et al. 2005).

Mit den heutigen Möglichkeiten auf dem Gebiet der dentalen Implantologie ist es das Ziel, die Kaufunktion durch die vergleichsweise stabile Verankerung von Zahnersatz zu verbessern. In diesem Zusammenhang wurde in mehreren Studien belegt, dass implantatgetragene Prothesen im Vergleich zu konventionellen herausnehmbaren Prothesen zur deutlichen Verbesserung der Lebensqualität beitragen (AWAD et al. 2003, HEYDECKE 2002, TURKYILMAZ et al. 2010).

Die erfolgreiche Insertion von dentalen Implantaten stellt jedoch auch bestimmte Anforderungen an das Knochenlager, welches die Implantate aufnehmen soll. Zum einen stellt die sogenannte Osseointegration der Implantate eine der profunden Voraussetzungen dar, das heißt, dass die Implantate nach Insertion mit dem ortsständigen Knochen einen dauerhaften stabilen Verbund eingehen (BRANEMARK et al. 1977, SZMUKLER-MONCLER & DUBRUILLE 1990) und eine direkte mechanische und histologisch nachweisbare Verbindung zwischen Knochen und Implantat besteht (ADELL et al. 1981). Zum anderen ist die Knochenqualität und die Knochenquantität in vertikaler und horizontaler Dimension im zu implantierenden Bereich von großer Bedeutung (JAVED & ROMANOS 2010).

Durch dynamisch fortwährende Umbauprozesse ist Knochengewebe in der Lage, sich ändernden Anforderungen optimal anzupassen (PAULSEN & LÜLLMANN-RAUCH 2012) und hat die einzigartige Fähigkeit, narbenlos zu heilen (DE MOULIN 1974). Diese Anpassungsfähigkeit hat jedoch auch zur Folge, dass es durch strukturelle Umbauprozesse zu Atrophien des zahngetragenen Knochens kommt. Dieser chronisch fortschreitende und irreversible Umbauvorgang wird durch den Verlust der Zähne in Gang gesetzt (ATWOOD 1971). Vor allem nach multiplen Zahnextraktionen ohne durchgeführte Maßnahmen zur Stabilisierung der Extraktionsalveole (*socket preservation*), sowie durch langen Gebrauch von schleimhautgetragenen Prothesen kann der Knochenabbau beschleunigt werden (BARTEE 2001, MORJARIA et al. 2012).

In Deutschland werden pro Minute 1,9 Implantate gesetzt; alle 4 Minuten wird jedoch ein Implantat wieder entfernt oder geht verloren (SCHLEGEL & EITNER 2012). Neben patientenabhängigen Kriterien wie Alter, Mundhygiene und Knochenqualität ist daher die initiale Klemmpassung (*Primärstabilität*) des inserierten Implantats im Knochen für die Langzeitprognose oftmals entscheidend (BRANEMARK et al. 1977, NEDIR et al. 2004).

Bei stark reduziertem Knochenangebot ist die Indikationsstellung zur sofortigen Implantation stark eingeschränkt, so dass eine Augmentation des ortsständigen Knochens zur Herstellung eines ausreichenden Knochenangebots notwendig werden kann. Die Rekonstruktion des Knochenlagers ist damit eine notwendige Maßnahme zur Sicherstellung sowohl der initialen Stabilität, als auch einer aus prothetischer

Sicht geeigneten Position des Implantats und letztendlich der zufriedenstellenden Ästhetik (RAGHOEBAR et al. 2011, WILTFANG et al. 2012)

Um einen atrophierten Kiefer mit implantatgetragenen Zahnersatz versorgen zu können, müssen sowohl eine ausreichende Knochensubstanz zur Implantatinserterion als auch die vertikale und horizontale Dimension des Kieferkamms im Rahmen der Vorbehandlung wiederhergestellt werden (ALLEGRINI et al. 2008, STRUB et al. 2011, YERIT et al. 2004). Mehrere Studien von *Tallgren* und Mitarbeitern belegten in Untersuchungszeiträumen von sieben und zehn Jahren, dass die Atrophie der Kieferknochen unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Der Unterkiefer hat einen bis zu vierfach stärkeren Knochenabbau im Vergleich zum Oberkiefer (TALLGREN 1972, TALLGREN 2003, TALLGREN 1969). Entsprechend häufig existiert der Bedarf an knochenaufbauenden Operationen des Unterkiefers.

Zur Wiederherstellung der ursprünglichen Knochenkontur des Kiefers werden häufig Blocktransplantate verwendet (FELICE et al. 2009, MARCHETTI et al. 2007). Neben vielen synthetisch hergestellten Knochenersatzmaterialien ist das körpereigene, sogenannte autologe Knochentransplantat aus dem Unterkiefer der „Goldstandard“. Kleinere Transplantatmengen werden intraoral aus der Region des Kinns, der Linea obliqua und des Tuber Maxillae gewonnen. Für große Defekte eignet sich die Blockaugmentation mit Knochenmaterial aus dem Beckenkamm (GIANNOUDIS et al. 2005). Die Verwendung von autolog gewonnenem Knochenersatzmaterial an transplantationsfernen Stellen geht jedoch mit einer längeren Operationsdauer und einer erhöhten Morbidität der Spenderregion einher (BECKER et al. 2011, THORWARTH et al. 2008). In Extremfällen können autologe Knochentransplantate zum Beispiel nach Tumorresektion ebenfalls aus der Rippe, der Scapula oder der Fibula gewonnen werden.

Nach der Transplantation von Knochenblöcken sollen diese vollständig in den umliegenden Knochen einheilen. Der Verbund zwischen Augmentat und knöcherner Unterlage wird durch die Neubildung von Knochengewebe geschaffen, welche auf verschiedenen Wegen geschehen kann: als Osteokonduktion wird die Knochenneubildung durch das appositionelle Einwachsen in vorgegebene Leitstrukturen bezeichnet (BURCHARDT 1983). Davon abzugrenzen ist der Vorgang der Osteoinduktion, bei dem eine verwendete Implantatstruktur als Stimulanz zur

Osteogenese dient, indem die Differenzierung knochenbildender Zellen im Implantatbett angeregt wird (KUBLER 1997). Die zellulären und molekularen Ereignisse werden während der Knochenheilung entscheidend von der geregelten Zellmigration, Chemotaxis, Proliferation, Differenzierung und extrazellulärer Proteinsynthese beeinflusst (CLAES et al. 2012, HALL & MIYAKE 2000, REDDI 2000, TSIRIDIS et al. 2007)

Das Verfahren der Transplantation von autologem Knochen ist jedoch sehr techniksensitiv – interfragmentäre Bewegung (CLAES et al. 1998) und lokale Infektionen sind mögliche Komplikationen, welche zum Verlust des Transplantates führen können. Die Vereinigung von transplantiertem Material und ortsständigem Knochen ist für die spätere Versorgung und physiologische Belastung durch Implantate jedoch unerlässlich (ROGERS & GREENE 2012). Durch Osteosyntheseschrauben werden die Transplantate mit ihrer knöchernen Unterlage verbunden. Kleine Perforationen in der knöchernen Unterlage begünstigen zusätzlich neben dem operativen Eingriff die Ausbildung eines Blutkoagulum, welches Transplantat und Unterlage verbindet (KAHNBERG et al. 1989, VERDUGO et al. 2012).

Das entstandene Hämatom ist der erste Abschnitt des sich anschließenden Heilungsprozesses des Knochengewebes. Dem Gewebetrauma folgt eine entzündliche Reaktion durch Zellen des Immunsystems (CHO et al. 2002), welche vermutlich einen Reparatursmechanismus in Gang setzen. Dabei besteht eine entscheidende Interaktion zwischen den Zellen des Immunsystems und knochenbildenden Zellen. In den ersten Tagen ist der Blutfluss in der betroffenen Region durch die traumaassoziierte Vasokonstriktion auf bis zu 50 % des physiologischen Blutflusses reduziert (GRUNDNES & REIKERAS 1992). Der Phase der Entzündung folgt überlappend die Phase der Reparatur bzw. Kallusbildung, an die sich der Abschnitt des Knochenumbaus (*Remodeling*) anschließt (CLAES et al. 2012, EINHORN 2005, KOMATSU & WARDEN 2010).

Die Überwachung der strukturellen Umbauprozesse im Knochen wird bis heute mittels konventioneller radiologischer und computertomographischer Untersuchungen durchgeführt (SCHNEIDER 2013, WARNKE et al. 2004). Bei einer konventionellen Röntgenaufnahme wird ein zweidimensionales Bild durch die Schwächung der Röntgenstrahlen beim Durchtritt durch die hintereinander liegenden

Gewebe erzeugt. Dadurch entsteht ein Überlagerungsbild, zu dessen Schwächung alle durchstrahlten Volumenelemente beitragen. Die Computertomographie erzeugt ebenfalls mittels Röntgenstrahlung die Bilder, ist jedoch im Gegensatz zu konventionellen röntgenologischen Untersuchungen frei von überlagernden Strukturen (HATHCOCK & STICKLE 1993, KALENDER 1999). Diese Überlagerungsfreiheit wird durch die Darstellung von vielen aneinander gereihten digitalen axialen Schichtbildern des untersuchten Objektes erreicht (BUZUG 2005). 1972 entwarf G. N. Hounsfield den ersten Prototyp- Computertomographen (HOUNSFIELD 1973).

Ein Hauptbestandteil eines Computertomographen ist die Gantry: Sie enthält unter anderem die Röntgenröhre und die Detektoren. Diese arbeiten während der Untersuchung mit einer Rotationszeit von weniger als 500 Millisekunden (GRILLENBERGER & FRITSCH 2007). Das Objekt wird während der Untersuchung aus unterschiedlichen Projektionswinkeln durchleuchtet und erzeugt dabei Projektionsprofile. Mit Hilfe dieser Projektionsprofile wird die Lage der durchstrahlten Objekte im Raum errechnet. Durch die präzise Folge der einzelnen Schichten kann virtuell eine Abfolge bzw. Schichtung dieser erfolgen und Volumenberechnungen vorgenommen werden (BUZUG 2005). Durch stetige Weiterentwicklung ist die Spiral-Computertomographie heute ein Standardverfahren in der radiologischen Diagnostik knöcherner Strukturen (LINK 2012). Die Verwendung der modernen Ganzkörpercomputertomographie erzielt eine Ortsauflösung von 0,25 bis 1,0 Millimeter. Im Gegensatz dazu erreicht die Technik der Mikro-Computertomographie ( $\mu$ -CT) eine Ortsauflösung von 5 bis 50  $\mu\text{m}$  (ENGELKE et al. 1999). Ihre Entwicklung geht auf Kujoory et al. zurück (KUJOORY et al. 1980). Eine erste *in vitro* Untersuchung zur Quantifizierung der dreidimensionalen Struktur von Knochen führten Feldkamp und Mitarbeiter 1989 durch (FELDKAMP et al. 1989). Die  $\mu$ -Computertomographie wird überwiegend experimentell genutzt und basiert auf den gleichen technischen Grundlagen wie die Computertomographie. Die Röntgenröhre des konventionellen Computertomographen kann jedoch auf Grund ihrer Fokusgröße nicht für die  $\mu$ -Computertomographie verwendet werden. Daher sind spezielle Fein- und Mikrofokusröntgenröhren für das Erreichen einer Ortsauflösung von 5 bis 50  $\mu\text{m}$  notwendig (ENGELKE et al. 1999). Mikrofokusröhren weisen bedingt durch die kleinere Fokusgröße eine geringere Röhrenleistung und damit eine geringere Intensität der Strahlung auf. Um dem Anspruch der hohen Auflösung gerecht zu werden, müssen

in Gegenüberstellung zur Computertomographie die Messzeiten bei der  $\mu$ -Computertomographie deutlich höher und der Probendurchmesser im Vergleich deutlich geringer sein. Je nach Auflösung dauert die Messung dabei von einigen Minuten bis zu Stunden (ENGELKE et al. 1999). Gegenstand der weiteren Forschung auf diesem Gebiet sind die stetige Reduzierung der Strahlenbelastung, eine kürzere Untersuchungsdauer und die weitere Verbesserung der Ortsauflösung (KALENDER et al. 2009, KALRA et al. 2004). Mit Hilfe der  $\mu$ -Computertomographie gelingt die Untersuchung der dreidimensionalen Knochenstruktur auch in sehr kleinen Proben.

Ein Defekt, der gerade nicht mehr durch spontane Knochenneubildung heilen kann, wurde 1986 als Defekt kritischer Größe, „critical sized defect“ (CSD), beschrieben (SCHMITZ & HOLLINGER 1986). Die Größe des CSD ist sowohl vom Alter und Gewicht der untersuchten Spezies, als auch von der Lokalisation des Defektes abhängig (HOLLINGER & KLEINSCHMIDT 1990). Die Erforschung der Heilungsvorgänge im Bereich dieser Defektgröße ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. In einer tierexperimentellen Studie von *Kaban* und *Klowacki* wurde 1981 gezeigt, dass im Rattenmodell in der Mandibula eine Defektgröße mit einem Durchmesser von 4 mm keine knöcherne Durchbauung aufweist (KABAN & GLOWACKI 1981). Bei Überschreitung der Defektgröße über das kritische Maß findet keine spontane Regeneration des Knochens statt – es entsteht zunächst eine bindegewebige Narbe im Defektareal (BOSCH et al. 1998).

Die Untersuchung der physiologischen Heilungsvorgänge im Knochen mittels  $\mu$ -Computertomographie eignet sich auf Grund der höheren Auflösung im Vergleich zur konventionellen Computertomographie besonders gut. Im Vergleich zu Untersuchungen des CSD (AROSARENA & COLLINS 2003, GUO et al. 2012, STRECKBEIN et al. 2013) finden sich in der Literatur nur bedingt vergleichbare Studien, welche das physiologische regenerative Potential des Knochens bei einem Defekt unterhalb der kritischen Größe untersuchen (BUCHMAN et al. 2002).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, Einblicke in den physiologischen Heilungsvorgang des Knochens in der zeitlichen Abfolge zu erfassen.

In einem geschaffenen Defekt der Mandibula unterhalb der kritischen Größe wurde selektiv das Regenerationspotential des Knochens innerhalb eines definierten Zeitraumes mittels  $\mu$ -Computertomographie-Visualisierung beurteilt.

Die Übertragung der Ergebnisse könnte die Sicherheit der Einheilung von Knochentransplantaten verbessern. Zusätzlich ist in weiteren Untersuchungen der Vergleich zwischen eingesetzten Knochenersatzmaterialien im Vergleich zur natürlichen Heilung denkbar.



## **2 Material und Methode**

Vor Durchführung der Studie lag ein genehmigter Tierversuchsantrag des Ministeriums für Landwirtschaft, Umwelt und Ländliche Räume des Landes Schleswig - Holstein – V 31 Tierschutz- gemäß §8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes unter dem Aktenzeichen V 312-72241.121-14 (103-8/11) vor.

### **2.1 Versuchsablauf**

Für die Studie wurden insgesamt 15 weibliche Wistar-Ratten vom Charles River Stamm (Charles River Laboratories International, Wilmington, USA) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 180 – 200 g und einem durchschnittlichen Alter von 12 Wochen verwendet. Die Versuchstiere wurden insgesamt in 5 Versuchsgruppen mit je 3 Tieren unterteilt.

Die Haltung der Versuchstiere erfolgte präoperativ in Gruppenhaltung zu je 5 Tieren in Käfigen vom Typ IV (Cage Type IV-3108.PC, Maße: 38 x 20 x 59 cm, Bodenfläche: 1815 cm<sup>2</sup>, Ehret, Schönwalde, D).

Eine Schema des Versuchsablaufes ist in Abbildung 1 dargestellt.

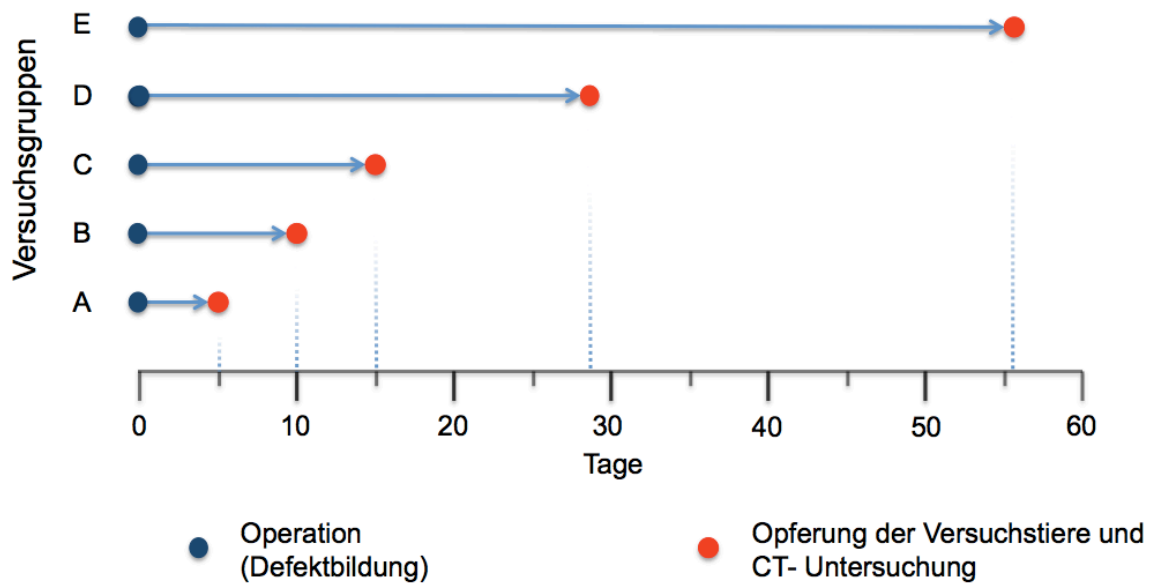


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes.

Sämtliche chirurgische Eingriffe erfolgten in Allgemeinanästhesie. Hierzu wurde das volatile Inhalationsanästhetikum Sevofluran (Sevorane® Fa. Abbott AG, Baar, CH), welches mit Hilfe eines speziellen Narkosesystems (Vapor® 2000, Fa. Drägerwerk AG, Lübeck, D) dargereicht wurde, verwendet. Die Einleitung der Narkose erfolgte mit Hilfe einer Inhalationskammer, in die das Narkosegas-Luftgemisch eingeleitet wurde. Bei erreichter Bewusstlosigkeit wurde das Tier entnommen und die Narkose über eine Gesichtsmaske fortgeführt.

Die ausreichende Narkosetiefe wurde durch Kontrolle der nicht vorhandenen Lidschluss- sowie der Abwehrreflexe gesichert. Während der Narkose wurden die Augen der Versuchstiere mit Bepanthen®- Augensalbe (Fa. Bayer Vital GmbH, Leverkusen, D) vor Austrocknung der Kornea geschützt.

Im Anschluss an die Narkoseeinleitung erfolgte die Desinfektion des Operationsgebietes mit Kodan®- Spray (Fa. Schülke & Mayr, Norderstedt, D). Zur Analgesie wurde im Bereich des Operationsgebietes subkutan Bupivacain (Carbostesin® 0,5% Injektionslösung Fa. AstraZeneca GmbH, Wedel, D, gewichtsadaptiert (0,002 mg/g Körpergewicht)) injiziert. Im Anschluss wurde die Haut

im Bereich des Unterkieferwinkels von extraoral auf einer Länge von etwa einem Zentimeter mit einem Skalpell (Disposable scalpel Standard, No.15, FEATHER® Safety Razor Co. Ltd. Osaka, Japan) inzidiert (siehe Abbildung 2). Der Unterkieferknochen wurde nach stumpfer Ablösung des Muskels im Bereich des Angulus mandibulae dargestellt. Das in dieser Region den Knochen bedeckende Periost wurde sorgfältig gelöst. Zum Schutz der umliegenden Strukturen wurde ein Raspatorium eingesetzt. Dann wurde ein kreisrunder über die komplette Dicke des Knochens reichender Defekt im Unterkieferwinkel mit einem Trepanbohrer (Aussendurchmesser: 3 mm, Fa. Hager & Meisinger, Neuss, D) unter Wasserkühlung bei 200 bis 800 Umdrehungen pro Minute geschaffen (siehe Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5). Hiernach erfolgte die Entfernung des den Defekt bedeckenden Periosts. Nach sorgfältiger Blutstillung erfolgte der zweifache Wundverschluss mit resorbierbarem Nahtmaterial der Stärke 5-0 (Subkutannaht) und 3-0 (Vicryl®, Johnson & Johnson MEDICAL GmbH, Norderstedt, D). Die Wundkontrolle erfolgte zunächst täglich. Zur Schmerztherapie erhielten die Versuchstiere über die ersten fünf Tage postoperativ Tramadol (Tramal®, Grünenthal GmbH, Aachen, D) gewichtsadaptiert (12,5 mg Tramadol-hydrochlorid auf 500 ml) über das Trinkwasser.

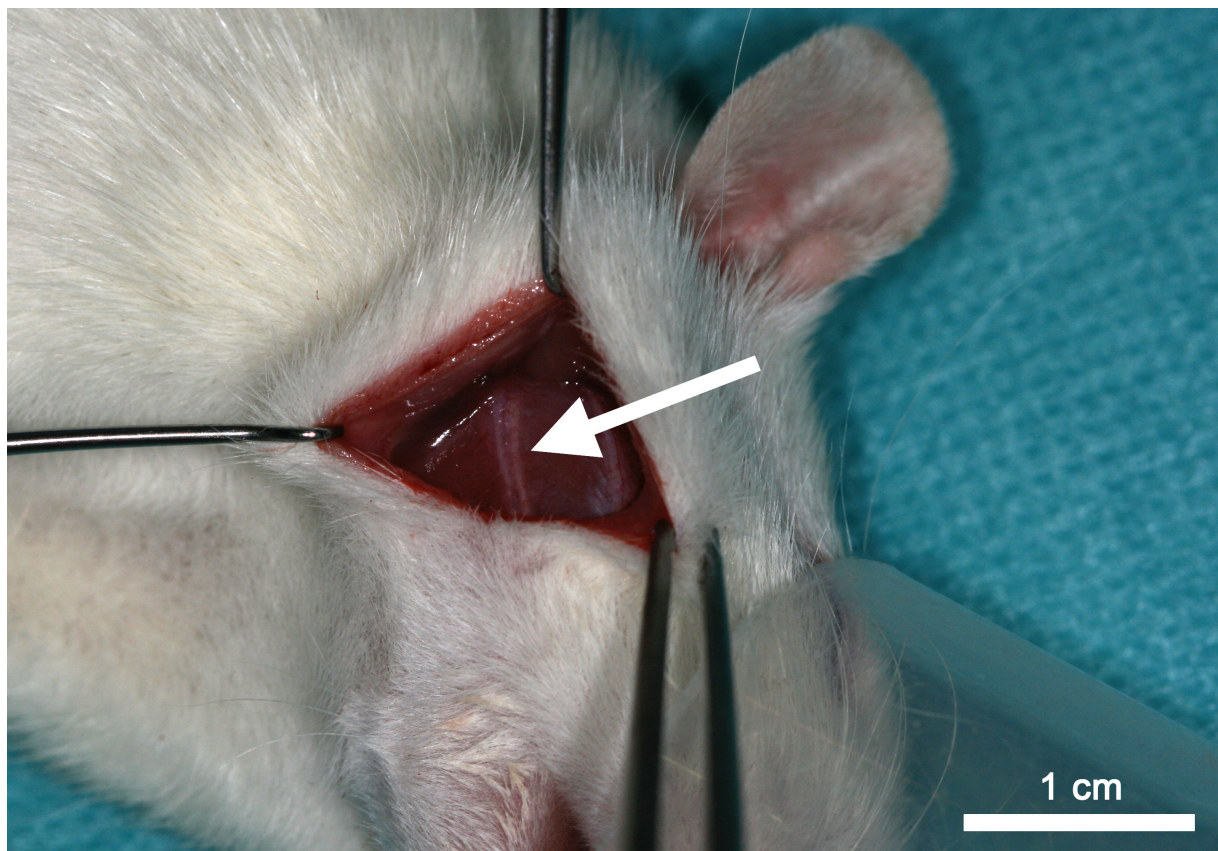


Abbildung 2: Darstellung des Musculus masseter unter Schonung des Nervus facialis (Pfeil).

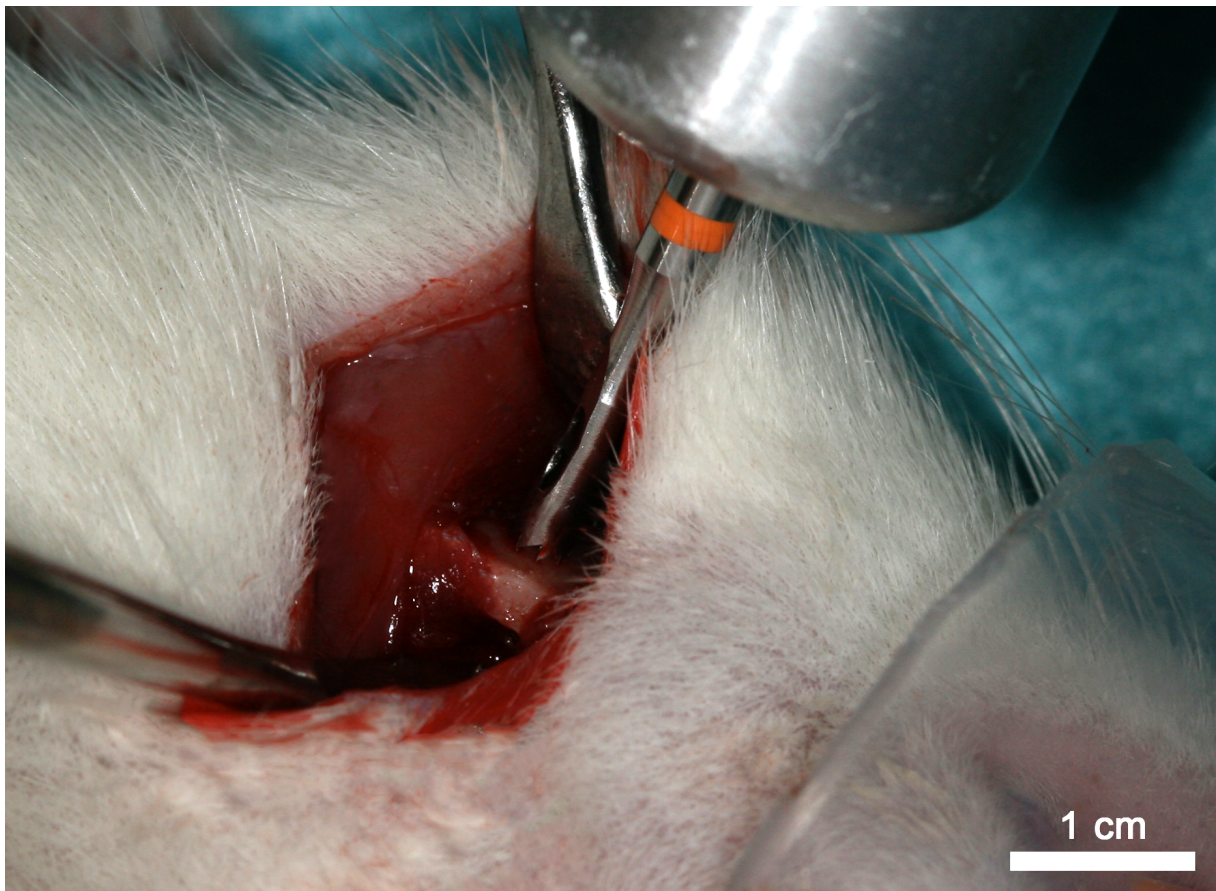


Abbildung 3: Darstellung des Angulus mandibulae mit rechtwinklig zur Knochenoberfläche positioniertem Trepanbohrer.



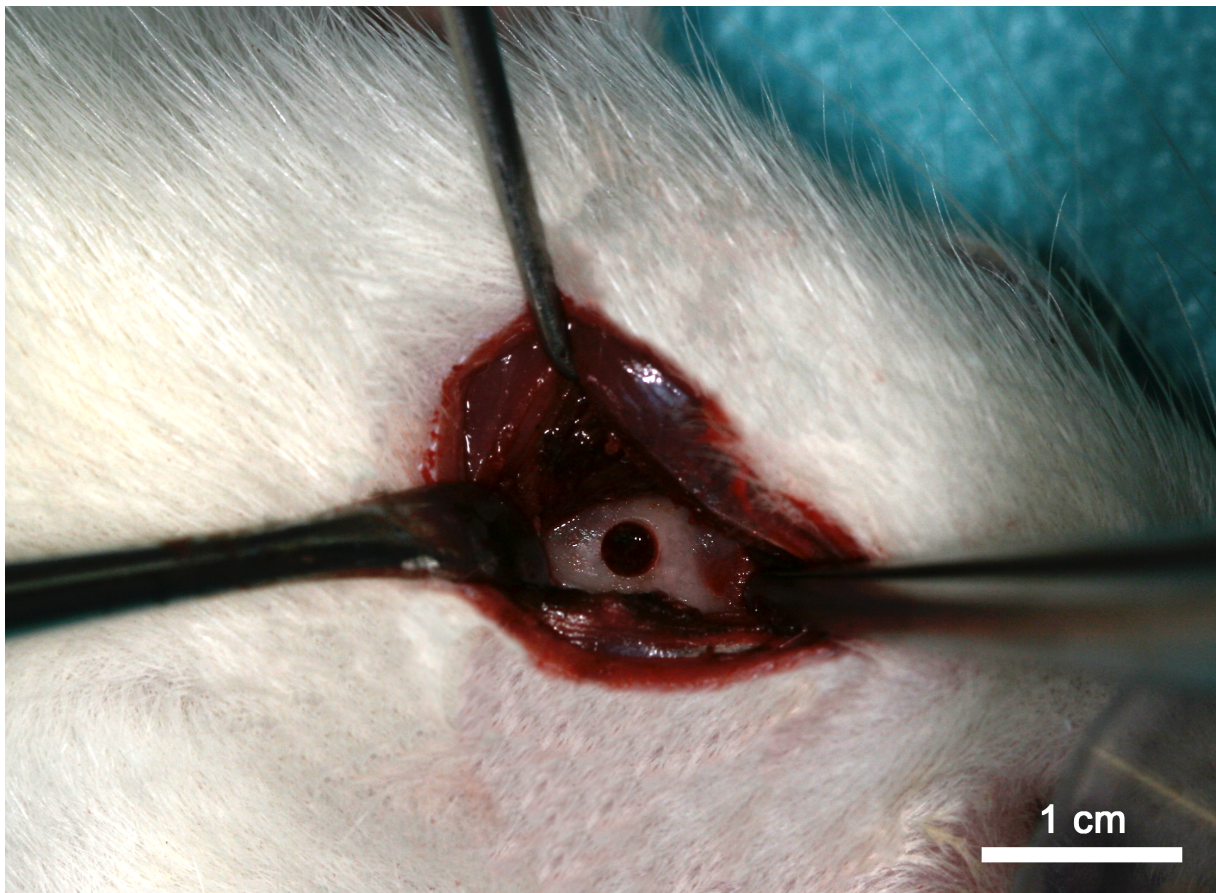


Abbildung 4: Der Defekt im Bereich des Angulus mandibulae ist deutlich zu erkennen.

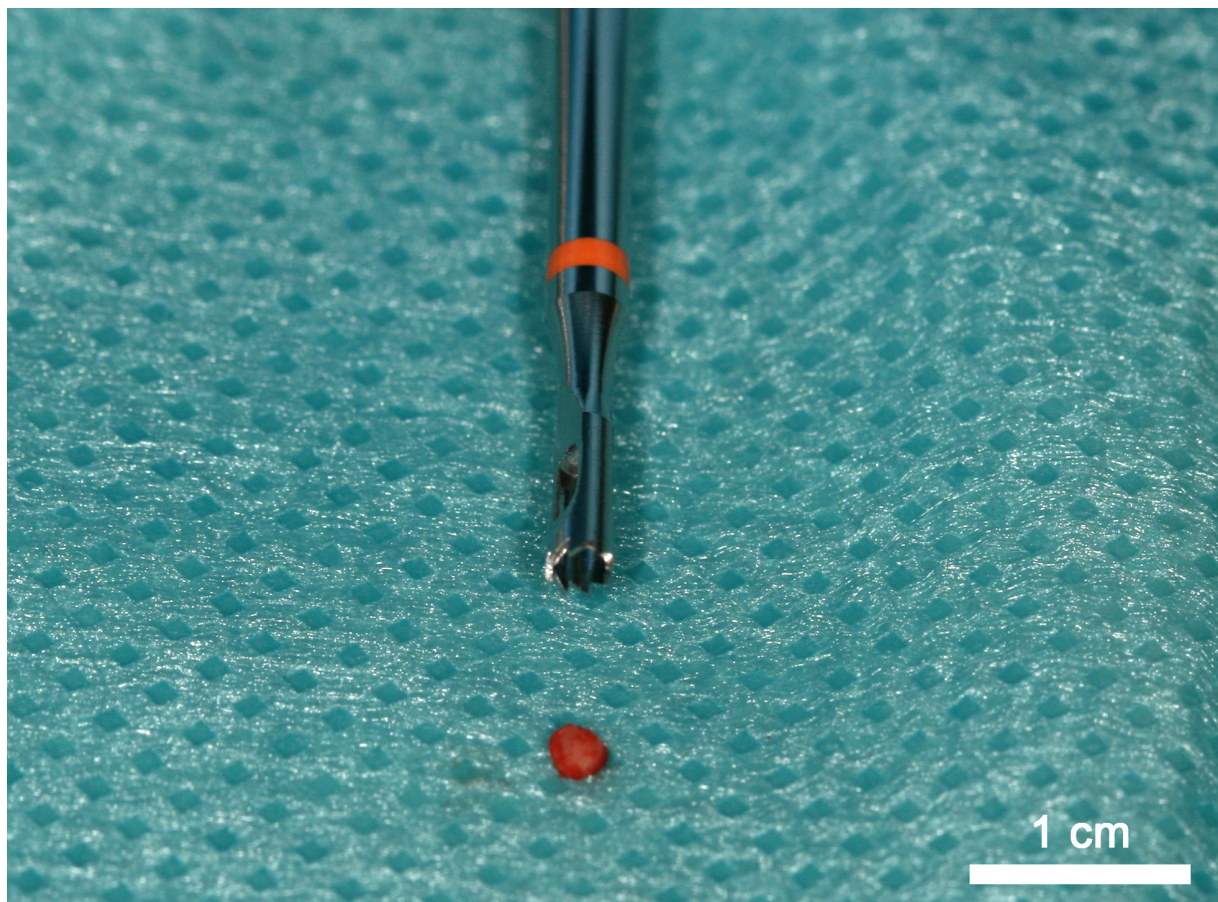


Abbildung 5: Trepanbohrer mit aus dem Defekt stammendem Knochenmaterial.

Im Anschluss an den operativen Eingriff erfolgte die Haltung in Einzelkäfigen mit einer Größe von 37 x 22 x 15 cm (825 cm<sup>3</sup>, Cage Type III-1290.PC, Ehret, Schönwalde, D) um gegenseitige Manipulation an den Wunden zu verhindern. Ein ausreichendes Nahrungs- (ssniff®- Trockenfutter AM R/m-H + 3g/kg Fenbendat® 5 %, Fa. ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, D) und Wasserangebot stand den Versuchstieren ad libitum zur Verfügung. Alle Tiere wurden während der Versuchszeit zusammen in einem separaten klimatisierten Haltungsraum mit einer durchschnittlichen Raumtemperatur von 20° Celsius und einer relativen Luftfeuchte von 55 % ± 10 % gehalten. Im Tag- Nacht- Rhythmus (je 12 Stunden) wurde der Haltungsraum mit Leuchtstoffröhren (5100 Lux) beleuchtet.

Zu definierten Zeitpunkten (siehe Abbildung 1) wurden die Tiere getötet.

Die Opferung der Versuchstiere erfolgte in Allgemeinanästhesie mittels Kohlenstoffdioxid-Insufflation. Im Anschluss erfolgte die Exzision des Unterkiefers im Bereich des Defektareals und die Lagerung in 4 %-iger Formalin- Lösung für die weiteren Untersuchungen.

## **2.2 Mikro-Computertomographie**

Die computertomographische Untersuchung wurde nach der Tötung der Tiere und Entnahme der Proben durchgeführt. Der Scan erfolgte im Anschluss an eine konventionelle Röntgenaufnahme, welche mit einer digitalen Faxitron Röntgenanlage LX- 60 (Faxitron Bioptics, LLC, Tucson, Arizona, USA, Abbildung 8) durchgeführt wurde und zur Defektlokalisierung diente (Abbildung 6). Diese Untersuchung wurde bei 50 kv, 300 µA Röhrenspannung und 8 ms Belichtungszeit durchgeführt.



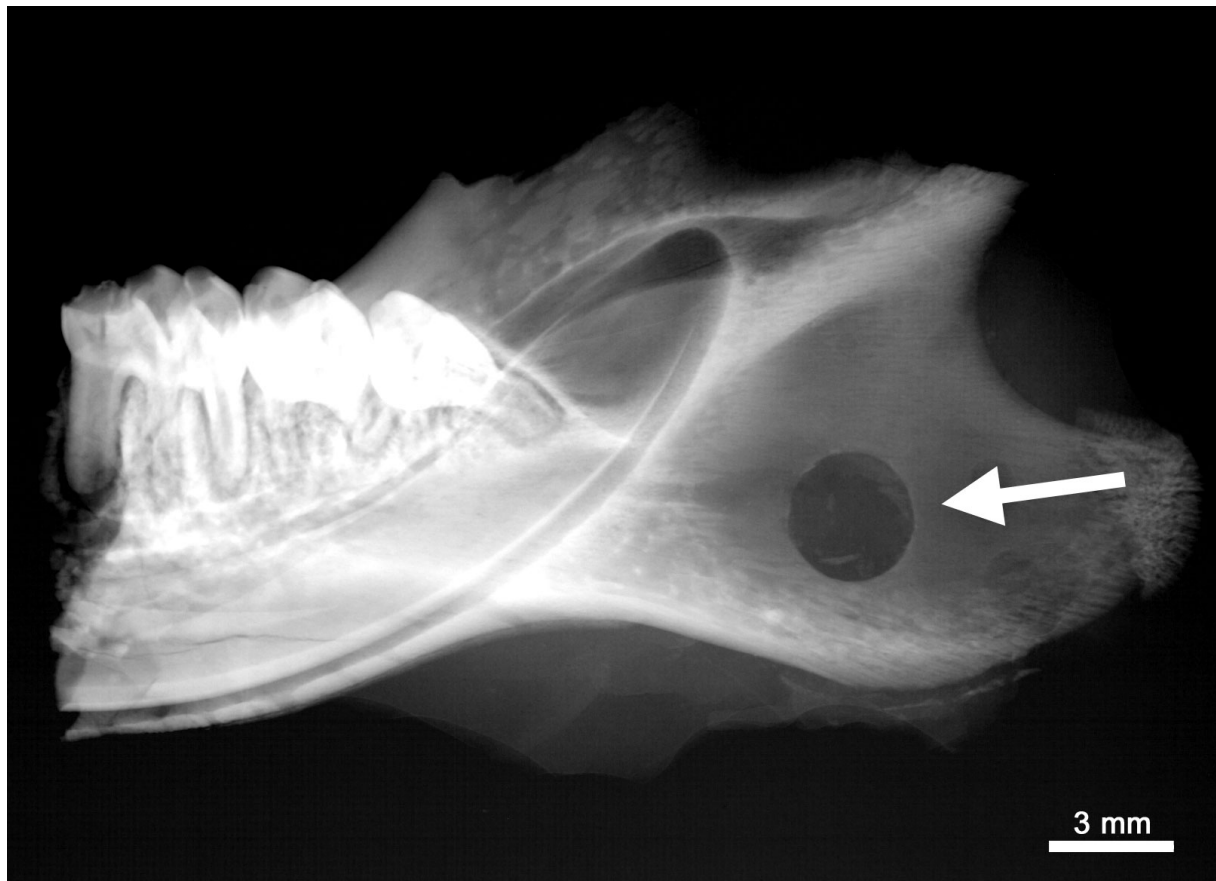


Abbildung 6: Defektdarstellung einer der Proben aus der Gruppe A in der Übersichtsaufnahme. Deutlich zu erkennen ist der im Kieferwinkel lokalisierte kreisrunde Defekt (Pfeil).

Der anschließende Scan wurde mit einem  $\mu$ CT 40 (Scanco Medical, Bassersdorf, Schweiz, Abbildung 8) mit den in Tabelle 1 angegebenen Parametern durchgeführt. Die Knochenneubildung wurde durch die virtuelle Projektion der definierten Defektgröße in den Computertomographie- Datensatz gemessen (siehe Abbildung 7 und Kap. 2.3.1). Die Zunahme neuer Knochenformation wurde mit Hilfe der Auswertungssoftware des Herstellers (Scanco Medical, Bassersdorf, Schweiz) in Kubikmillimetern ( $\text{mm}^3$ ) gemessen. Zusätzlich wurden die einzelnen Datensätze mittels integrierter drei-dimensionaler Visualisierungssoftware (Scanco Medical, Bassersdorf, Schweiz) dargestellt.

Tabelle 1: Technische Daten des  $\mu$ CT 40 (Fa. Scanco Medical AG).

Technisch-physikalische Parameter	$\mu$ CT 40
Röntgenquelle	Mikrofokusröntgenröhre
Fokusgröße	80 $\mu$ m
Röhrenspannung	55 kV
Röhrenleistung	345 W
Auflösung	15 $\mu$ m Voxelgröße
Scanzeit	ca. 3 Minuten

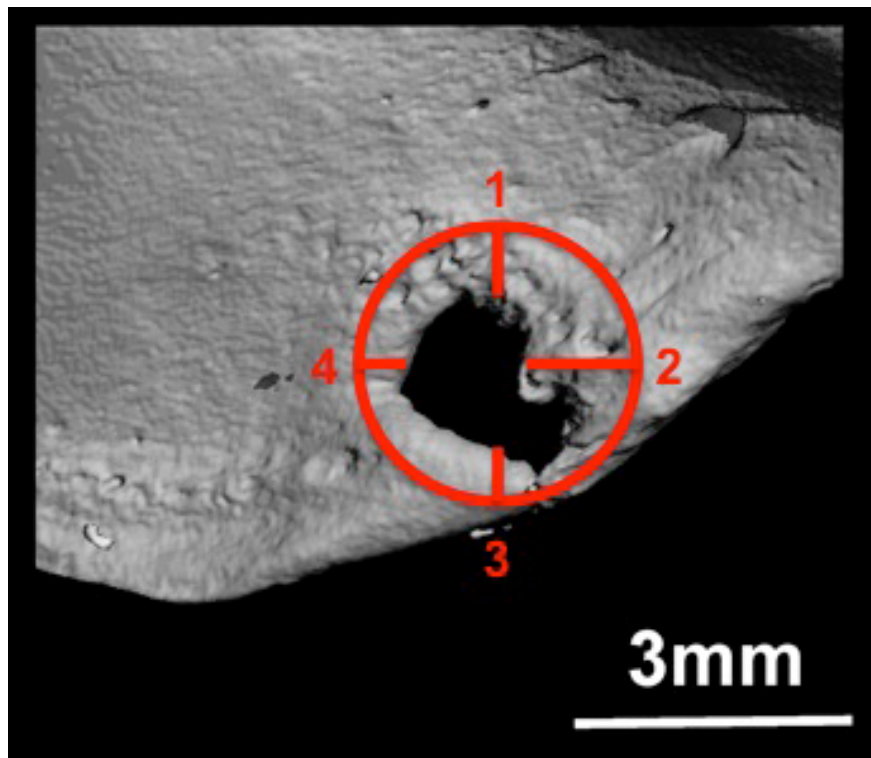


Abbildung 7: Darstellung eines Defektes (Probe aus der Gruppe C) mit eingeblendeten Messpunkten in 3-, 6-, 9- und 12- Uhr- Position.



Abbildung 8: Gezeigt sind die für die Untersuchung verwendeten Röntgengeräte. Auf der linken Seite ist das Röntgengerät LX-60 abgebildet, mit dessen Hilfe die konventionellen Röntgenbilder zur Defektlokalisierung angefertigt wurden. Der verwendete Mikro-Computertomograph  $\mu$ CT 40 ist im rechten Bildabschnitt zu erkennen.

## 2.3 Statistik

### 2.3.1 zweidimensionale Defektbeurteilung

Das Knochenwachstum wurde in Millimetern (mm) an 4 Stellen der untersuchten Proben in 3-, 6-, 9- und 12- Uhr- Position (siehe Abbildung 7) gemessen. Es folgte eine Varianzanalyse (ANOVA). Als Zielvariable wurde der Faktor *Knochenzuwachs* (in mm), als Einflussfaktoren die *Gruppenzugehörigkeit* (Zeit in Tagen nach Defektsetzung) sowie die *Position* des Defektes (3-, 6-, 9- und 12- Uhr- Position) und *Tier* als zufälliger Effekt festgelegt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### *2.3.2 dreidimensionale Defektbeurteilung*

Zur Untersuchung des dreidimensionalen Knochenvolumens wurde die MikroCT-Software (SCANCO Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) verwendet. Die untere Auswertgrenze wurde auf 3177 HU (Hounsfield Units) festgelegt. Hierdurch konnte sichergestellt werden, dass nur vollständig mineralisierte Knochenmatrix gemessen wurde (DONNEYS et al. 2012). Das neugebildete Knochenvolumen jeder Gruppe wurde in  $\text{mm}^3$  nach Ermittlung von Mittelwert und Standardabweichung (SD) verglichen.

Zur statistischen Auswertung wurde GraphPad Prism<sup>®</sup> (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) verwendet. Hierbei wurde das 95 %-Konfidenzintervall ermittelt. Von einer statistischen Signifikanz wurde bei  $p \leq 0,05$  ausgegangen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinischer Verlauf

Der operative Eingriff wurde von allen Versuchstieren gut toleriert. Die Tiere zeigten ein artgerechtes Essverhalten und nahmen über den gesamten Versuchszeitraum stetig an Gewicht zu. Insgesamt wurden aus allen Gruppen 15 Proben entnommen und im Anschluss ausgewertet.

### 3.2 zweidimensionale Auswertung

An vier Positionen der Defekte (siehe Abbildung 7) wurde der Zuwachs an mineralisierter Knochenmatrix untersucht. Insgesamt konnten bei einer Anzahl von insgesamt 15 Tieren so 60 Messungen zur Ermittlung des Knochenzuwachses herangezogen werden.

Es folgte die Berechnung der kleinsten mittleren Quadrate (LSM) mit Berechnung des 95 %- Konfidenzintervalls (KI). Die ersten Messungen ergaben am Tag 5 nach Defektsetzung einen geschätzten Mittelwert von 0,08 mm Knochenzuwachs (95 % KI: -0,22 – 0,38). Weitere 5 Tage später (Tag 10) stieg der geschätzte Knochenzuwachs auf 0,11 mm (95 % KI: -0,2 – 0,41) an. In der dritten und vierten Gruppe (Tag 15 und Tag 28) ergaben sich identische geschätzte Mittelwerte von 0,24 mm (95 % KI: -0,06 – 0,54). Im weiteren Verlauf lag am 56. Tag nach Defektschaffung der geschätzte Knochenzuwachs bereits bei 0,74 mm (95 % KI: 0,44 – 1,04). Das statistische Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) der Berechnung betrug 0,761.

Für den Einfluss Gruppe (Zeitpunkt nach Defektbildung) auf das Knochenwachstum konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ( $p = 0,037$ ).

Keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zeigten die 4 miteinander verglichenen Orte der Messung (Abbildung 7) innerhalb der Defekte ( $p = 0,945$ ). Eine graphische Darstellung der über den Versuchszeitraum neu gebildeten Knochenmatrix ist in Abbildung 9 zu erkennen.

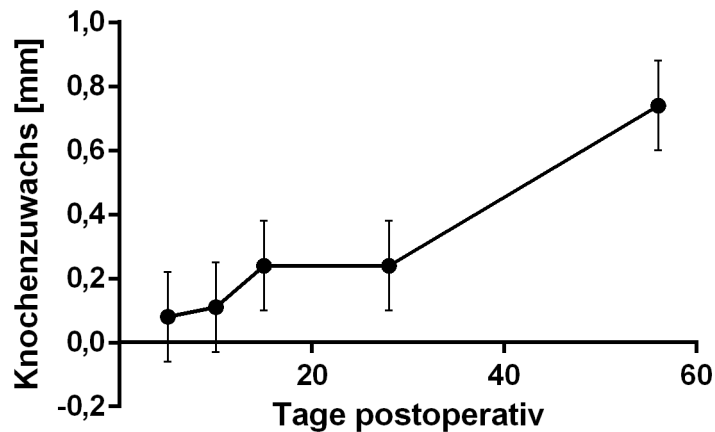


Abbildung 9: Gezeigt ist die Zunahme an mineralisierter Knochenmatrix gemessen in Millimetern [mm] über den Versuchszeitraum. Deutlich zu erkennen ist der kontinuierliche Anstieg der Werte bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes (LSM; 95% KI).

### 3.3 dreidimensionale Auswertung

Das Knochenvolumen im Defektbereich steigerte sich signifikant vom Beginn der Untersuchung bis zum Versuchsende. Nach 5 Tagen betrug das neugebildete Knochenvolumen  $0,0006 \text{ mm}^3$  (SD =  $0,0008 \text{ mm}^3$ ). Somit waren 0,05 % (SD = 0,06 %) des Defektes aufgefüllt.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren  $0,385 \text{ mm}^3$  (SD = 0,164;  $p = 0,015$ ) und ein Volumen von 29,7 % (SD = 13 %;  $p = 0,017$ ) im Vergleich zu der ursprünglichen Originaldefektgröße mit neuer Knochenmatrix ergänzt (siehe Tabelle 2 und Abbildung 10).

Tabelle 2: Dargestellt ist das gebildete Knochenvolumen (BV) mit jeweils in den Gruppen angegebenem Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und t-Test (p- Wert). Verglichen wurde die jeweilige Gruppe mit der ersten Gruppe (A).

	<b>BV [mm<sup>3</sup>]</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>p- Wert</b>
<b>A</b>	0,0015			
	0,0001			
	0,0001	0,0006	0,0008	-
<b>B</b>	0,0256			
	0,0002			
	0,0065	0,0108	0,0132	0,2533
<b>C</b>	0,0031			
	0,0952			
	0	0,0328	0,0541	0,3608
<b>D</b>	0,0646			
	0,1423			
	0,0077	0,0715	0,0676	0,1430
<b>E</b>	0,3231			
	0,5709			
	0,261	0,385	0,1640	0,0153

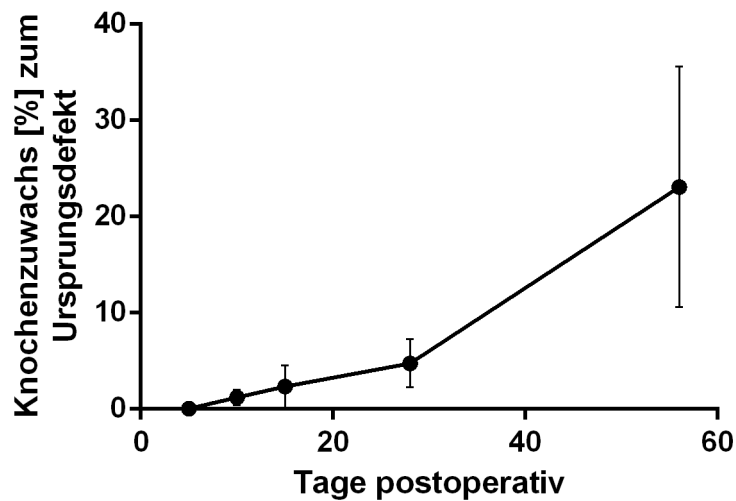


Abbildung 10: Knochenzuwachs in Prozent [%] in Relation zur ursprünglichen Defektgröße. Die Werte sind als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt.

### 3.4 deskriptive Auswertung der Mikro-Computertomographie

Die Abbildung 11 bis 15 zeigen exemplarisch die dreidimensionale Knochenstruktur der untersuchten Proben.

In der Gruppe A (5 Tage post operationem, siehe Abbildung 11) zeigte sich bei den untersuchten Proben ein kreisrunder Defekt mit einer scharfer Begrenzung am Übergang zur kortikalen Knochenmasse des Unterkiefers. In einigen Bereichen der Proben dieser Gruppe fanden sich kleine spikeähnliche Strukturen in der Umgebung des Defektes, welche vermutlich auf den operativen Eingriff zurück zu führen waren.

In den Proben der Gruppe B (10 Tage post operationem, siehe Abbildung 12) zeigten sich bereits Unregelmäßigkeiten im Randbereich des Defektes. Die scharfe Begrenzung des Defektes erschien in dieser Gruppe abgerundet. Der Defektdurchmesser veränderte sich im Vergleich zu Gruppe A nicht wesentlich. Es waren keine Anzeichen von Mineralisationsvorgängen im ehemaligen Defektareal zu erkennen.



Bei Gruppe C (15 Tage post operationem, siehe Abbildung 13) stellte sich der Defekt beginnend deformiert und nicht mehr der ursprünglichen Defektausdehnung entsprechend dar; der Knochen erschien im Randbereich zur Mitte des Defektes hin gerichtet aufgeworfen und verdickt.

Dieser Eindruck verstärkte sich in den Folgegruppen D (28 Tage post operationem, siehe Abbildung 14) und E (56 Tage post operationem, siehe Abbildung 15). Vor allem in der Gruppe E zeigten sich in allen Präparaten dicke Knochenausläufer, welche in das Zentrum des Defektes gerichtet erschienen. Die Grenzen des ursprünglichen Defektes waren in den Proben der Gruppe E nicht mehr nachzuvollziehen, die Defektgröße stellte sich insgesamt geringer dar. Ebenso erschienen die Defektränder abgerundet. Die neu mineralisierten Anteile waren homogen in allen Bereichen des Defektes lokalisiert.

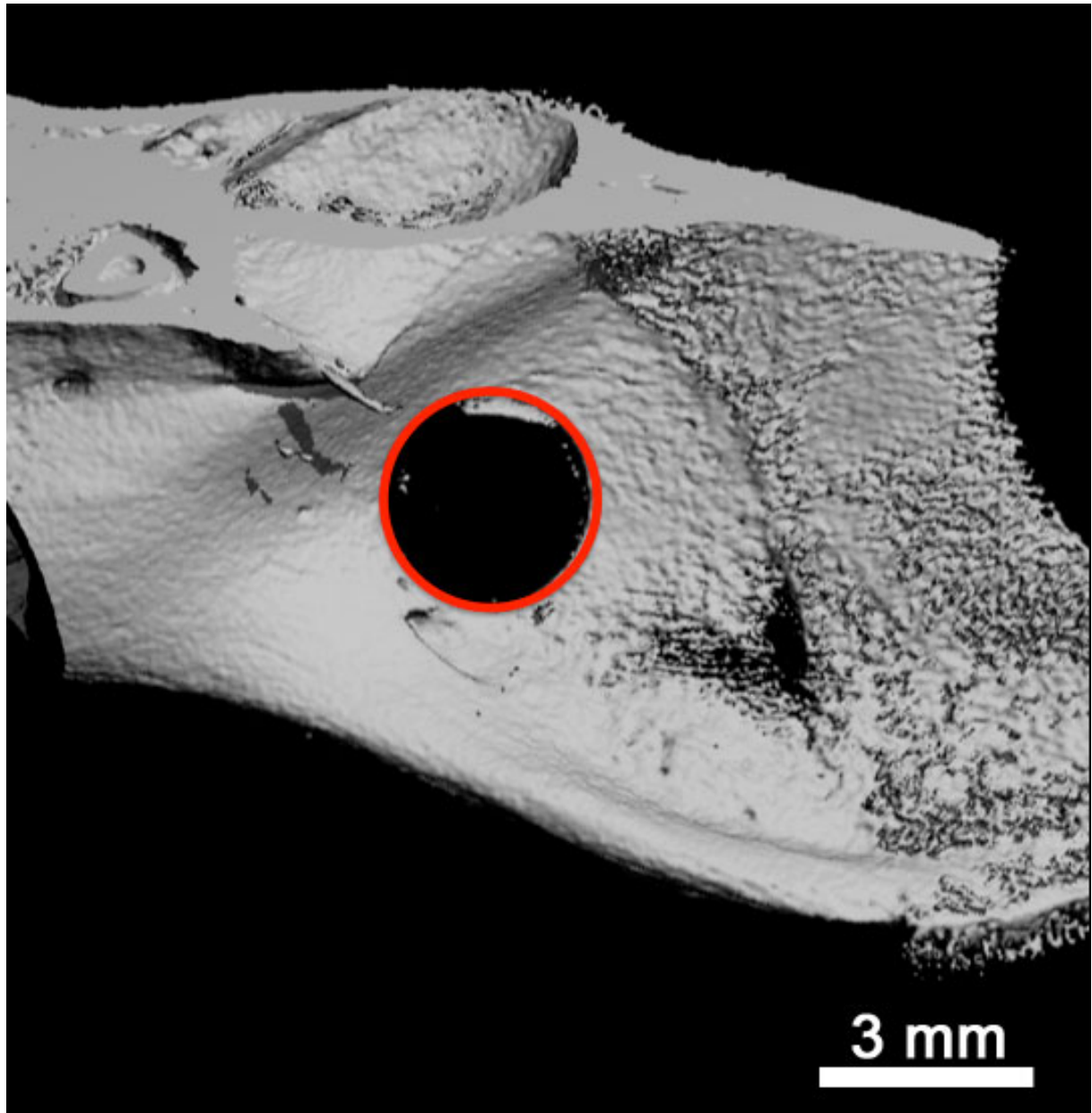


Abbildung 11: dreidimensionale Abbildung einer der untersuchten Proben aus Gruppe A (5 Tage). Der Defekt zeigt eine scharfe Abgrenzung zum umgebenen Knochenmaterial. Ebenfalls dargestellt ist die ursprüngliche Defektgröße (*roter Kreis*). Es ist kein Volumenzuwachs detektierbar.

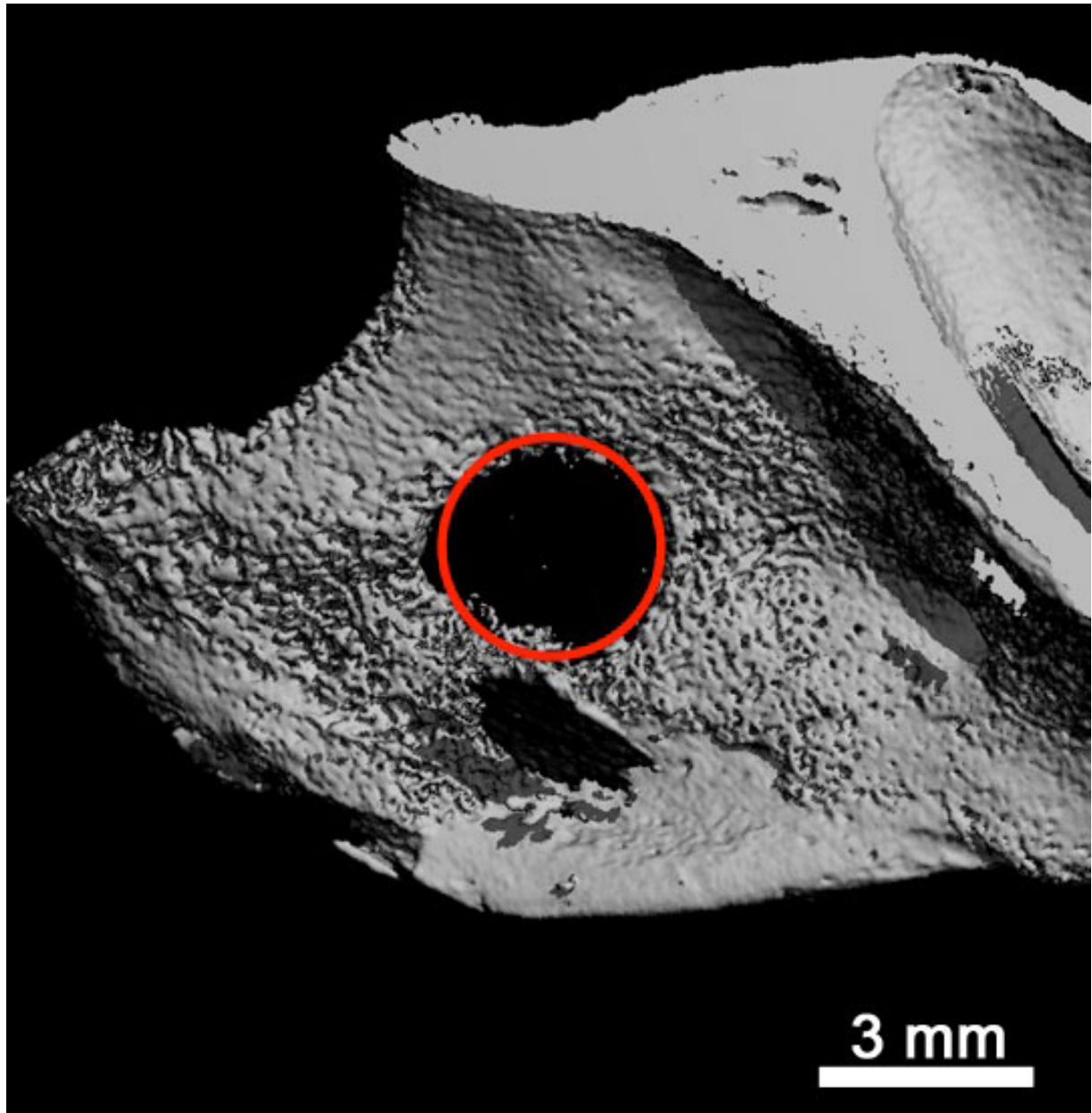


Abbildung 12: Bildgebung einer Probe der Gruppe B (10 Tage). In der 3D-Visualisierung der  $\mu$ -CT-Volumenaufnahme ist eine Veränderung der Randstruktur erkennbar. Die Randbereiche sind nicht mehr scharf vom umgebenden Knochen abgegrenzt, sondern scheinen angeknabbert.

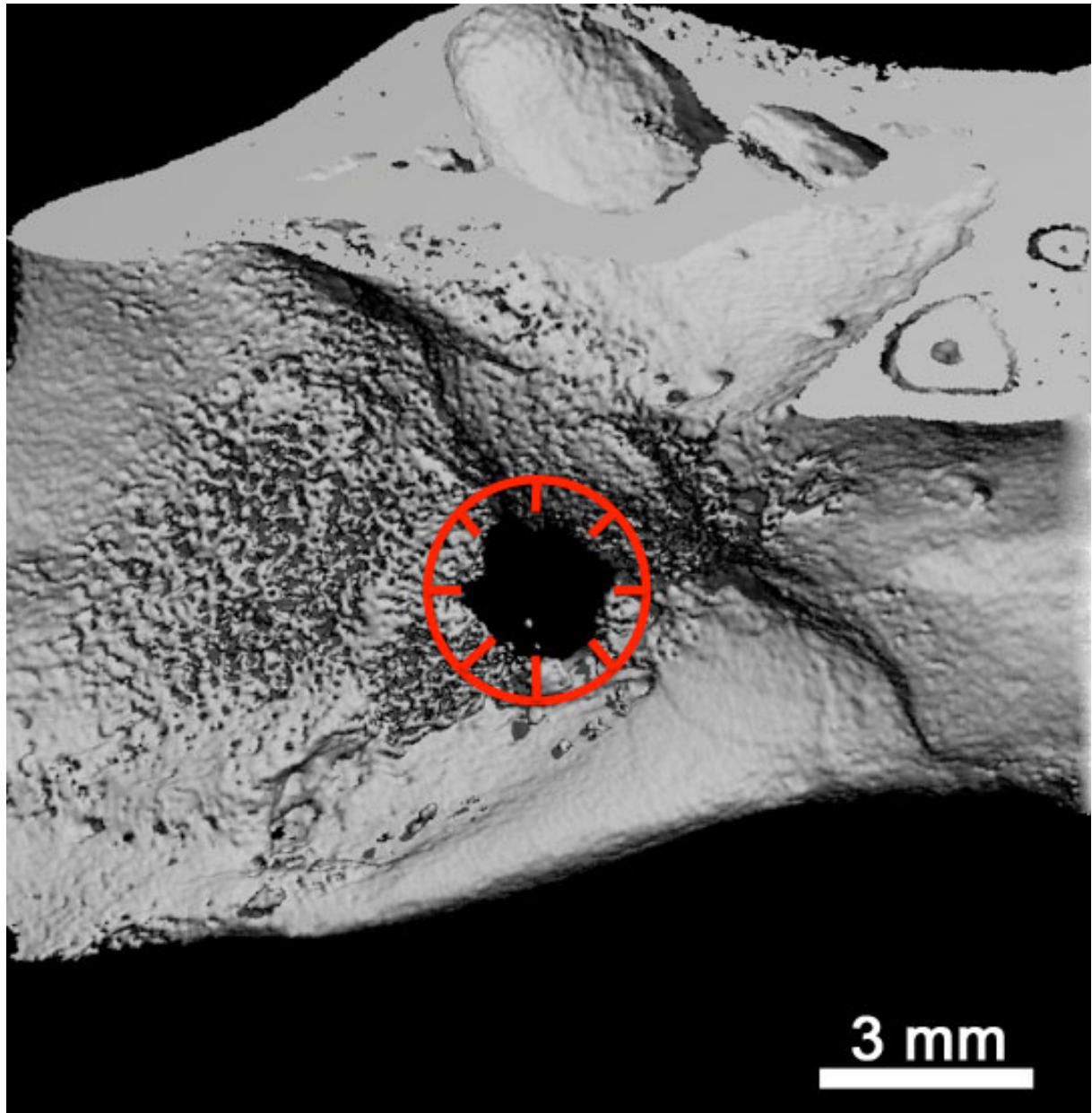


Abbildung 13: Bildgebung einer Probe aus der Gruppe C (15 Tage). Erstmals sind in diesen Proben deutliche Mineralisationsareale im Randbereich des Defektes zu sehen. Sie verlaufen nach zentripetal. Von der ursprünglichen Defektgröße ausgehend (*roter Kreis*) verdeutlichen die dargestellten roten Striche die bereits mineralisierten Gewebeanteile.

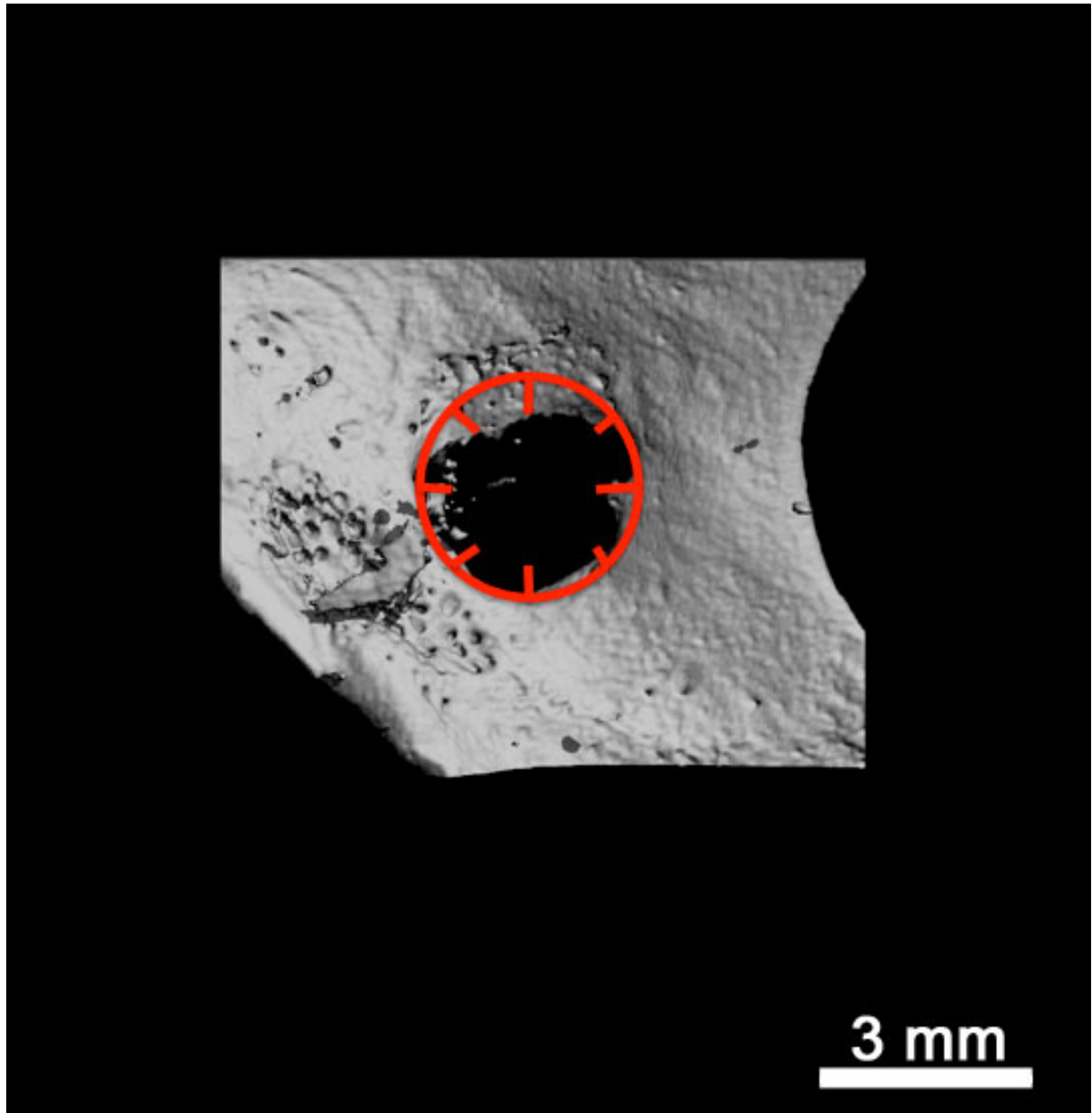


Abbildung 14: Probe aus der Gruppe D (28 Tage). In dieser Gruppe verkleinert sich der Defektdurchmesser weiter. Sichtbar sind die nach zentripetal gerichteten Mineralisationsprozesse im Randbereich des Defektes.

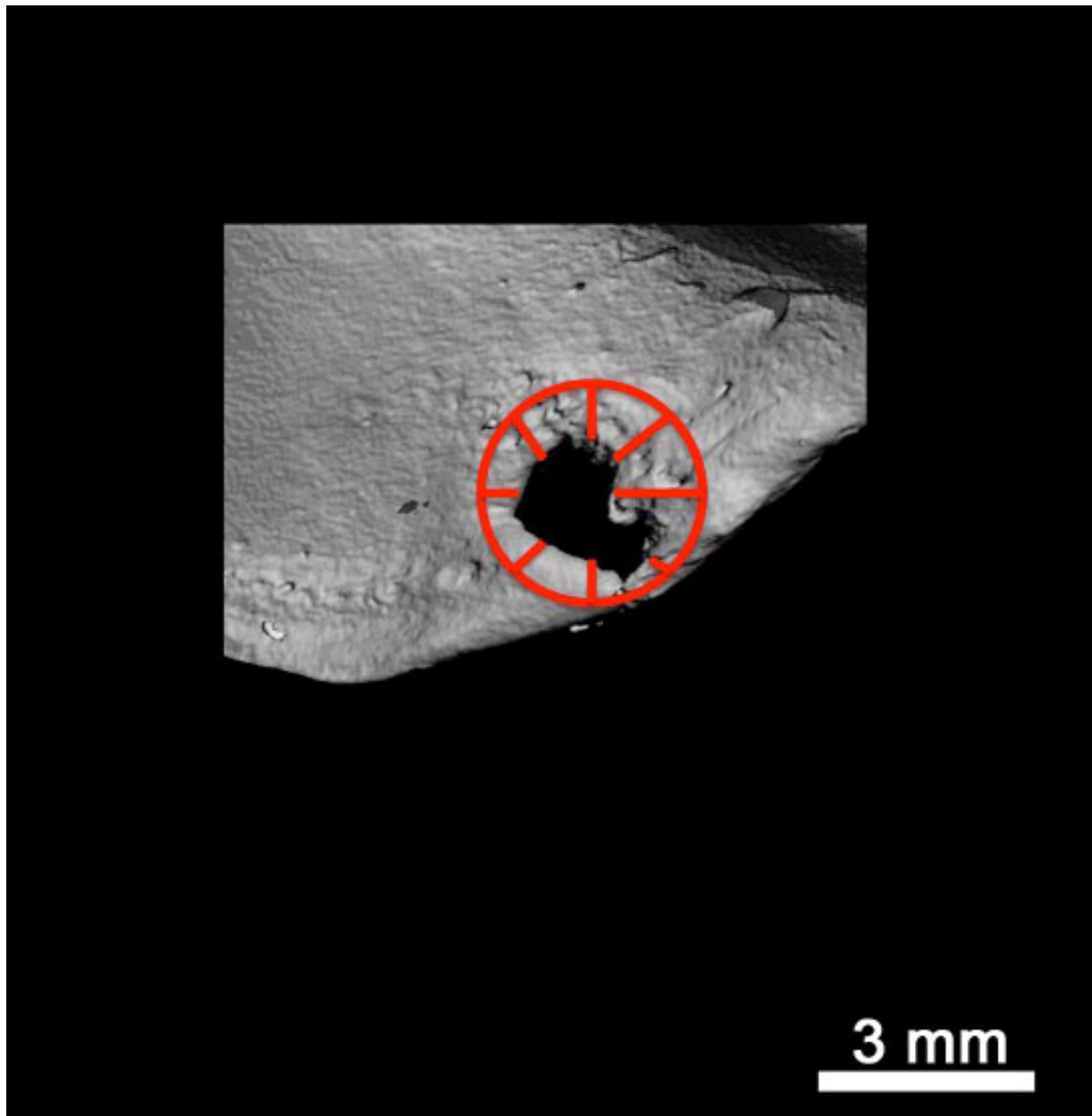


Abbildung 15: Defektdarstellung aus Gruppe E (56 Tage). Deutlich zu erkennen ist der fortschreitende Mineralisationsprozess. Es zeigt sich ein weiterhin verkleinerter Defektdurchmesser im Vergleich zur ursprünglichen Defektgröße. Die Mineralisationsvorgänge betreffen alle Randbereiche des Defektes.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde ein Defektmodell unkritischer Größe in der Mandibula der Ratte zur Untersuchung des regenerativen Potentials des Knochens etabliert. Das Ziel war die dreidimensionale Visualisierung der Morphologie eines Knochendefektes unterhalb der kritischen Größe und dessen physiologische Heilungsvorgänge über einen Zeitraum von 56 Tagen.

Dabei wurde das knöcherne Heilungspotential aus den Randbereichen des Defektes quantifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass die neu gebildete Knochenmatrix aus den Randbereichen des Defektes nach zentripetal in den Defekt hineinwuchs. Erste Mineralisationsvorgänge konnten in der zweidimensionalen Auswertung nach zwei Wochen (0,24 mm) mit einem signifikanten Zuwachs an Knochenmatrix bis zum Ende des Versuchszeitraumes (0,74 mm) gemessen werden. In der dreidimensionalen Beurteilung zeigte sich zum Ende des Versuchszeitraumes eine signifikante Verknöcherung des Defektareals von 29,7 % bei 3177 HU.

Die Implantation von Knochenmaterial ist ein techniksensitives Verfahren, welches durch viele Faktoren beeinflusst wird. Bis heute sind die detaillierten Heilungsprozesse nicht verstanden. Bei der Einheilung von Knochentransplantaten ist der entscheidende Faktor die erfolgreiche Osseointegration durch Überbrückung des Zwischenraumes von knöcherner Unterlage und Blocktransplantat. Bei knochenaufbauenden Operationen nach Osteosynthese kann eine interfragmentäre Bewegung (CLAES et al. 1998) zum Transplantatverlust führen. Eine weitere mögliche Komplikation ist unter anderen die Resorption des Augmentats während des Einheilvorgangs, deren Ausmaß vom Entnahmegebiet des Augmentats und der Anlagerungstechnik im Rahmen des chirurgischen Eingriffes abhängt (CORDARO et al. 2002). Der erfolgreiche Heilungsprozess ist ebenso maßgeblich von der Belastung und der stabilen Fixierung der Knochensegmente abhängig (CLAES et al. 1995, GOODSHIP & KENWRIGHT 1985).

Zur Visualisierung knöcherner Umbauprozesse wird im klinischen Alltag häufig die konventionelle Röntgenaufnahme verwendet; im Gegensatz zu der zweidimensionalen Analyse dieser Aufnahmen lässt die Computertomographie eine



dreidimensionale Auswertung zu, welche auf Grund des höheren Datengehaltes genauere Ergebnisse und Befunde liefert (GARGARI et al. 2012).

Heutzutage wird die Computertomographie bevorzugt zur Diagnostik (SCHOENFELD et al. 2010) und zu Forschungszwecken bei der Untersuchung von dreidimensionalen knöchernen Umbauprozessen verwendet (BECK-BROICHSITTER et al. 2012a, BECKER et al. 2012).

Mit der Mikrocomputertomographie ist die Beurteilung der Mikroarchitektur der Knochenmatrix sowie vieler anderer Strukturen (BECK-BROICHSITTER et al. 2012b, HOSHINO et al. 2012) durchführbar. Eine sehr hohe Auflösung im Bereich von 0,3 – 100 µm Voxelgröße ermöglicht derartige Untersuchungen. Im Vergleich dazu weisen konventionelle Computertomographen eine Auflösung von 150 – 500 µm auf. Die hohe Auflösung bedingt jedoch Kompromisse hinsichtlich der deutlich längeren Scandauer bei der Mikro-CT von 30 Minuten bis zu 3 Stunden (BURGHARDT et al. 2011), welche Einschränkungen hinsichtlich möglicher weiterführender Untersuchungen am lebenden Tier bedeutet. In der vorliegenden Untersuchung konnte ein Modell etabliert werden, welches mit Hilfe der Mikrocomputertomographie die dynamischen knöchernen Umbauprozesse dreidimensional über den gesamten Versuchszeitraum nachvollziehbar darlegte.

Um gezielt das Regenerationspotential des Knochens zu untersuchen, wurde das den Knochen bedeckende Periost in der vorliegenden Studie sorgfältig entfernt. Es spielt bei Heilungsprozessen und im Speziellen bei der Frakturheilung eine entscheidende Rolle, da Knochenvorläuferzellen und undifferenzierte Mesenchymzellen von hier aus in den Defekt geleitet werden (EINHORN 1998). Außerdem wird es in der Literatur als eine mögliche Quelle von knochenbildenden Stammzellen, welche die Bildung neuen Knochengewebes unterstützen (JACOBSEN 1997), beschrieben. Da bei operativen Eingriffen oftmals die Periostschlitzung nach Anlagerung von Knochenmaterial erforderlich ist, um Dehiszenzen zu vermeiden und die spannungsfreie Anlagerung der Wundränder zu ermöglichen (BURKHARDT & LANG 2010), ist hier die Regenerationsfähigkeit des isolierten Knochens entscheidend. Zudem ist in dem Zwischenraum von Augmentat und knöcherner Unterlage während des Heilungsvorgangs kein Periost enthalten. Infolgedessen ist die Bedeckung des gesamten Transplantates mit Periost nicht zu gewährleisten. Unter Berücksichtigung



dieses Aspektes konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass der Knochenzuwachs nach zentripetal von den Randbereichen des Knochens ausgehend in den Defekt hinein stattgefunden hat.

Weiterführende vergleichende Untersuchungen von Defekten mit und ohne Periost wären denkbar. Ebenso sind mit Hilfe dieses Modells Untersuchungen auf mikrobiologischer Ebene, sowie Analysen der Stoffwechselvorgänge während der Defektheilung im Vergleich mit eingesetzten Knochenersatzmaterialien möglich.

Der in der Studie gewählte Defekt mit drei Millimetern Durchmesser ist vergleichbar mit der maximal zu überbrückenden Distanz zwischen einem autologen Knochenblock und knöcherner Unterlage nach augmentativen Operationen. Das Augmentat liegt bei derartigen Eingriffen der knöchernen Unterlage, fixiert durch Osteosyntheseschrauben, auf. Hier liegen zwei oftmals inkongruente Flächen aneinander, deren Zwischenraum durch neues Knochengewebe geschlossen werden muss.

Neben den chirurgischen Aspekten liegt eine spezielle Herausforderung für die Rekonstruktion des Alveolarknochens vor allem in den anatomischen Eigenschaften der Mandibula. Der Unterkiefer wird durch die Gelenkverbindung und die Kaufunktion ständig in Bewegung gehalten (KABAN & GLOWACKI 1981). Untersuchungen zur Kaukraft lieferten Ergebnisse von 239 Newton beim Kauen eines Kaubonbons (HAGBERG 1986) bis zu einer maximalen Kaukraft von 600 Newton in der Molarenregion, dem Kauzentrum der Kiefer (SATHYANARAYANA et al. 2012). In Relation zur mechanischen Belastung sind die anatomischen Strukturen eines Knochens ausgerichtet. Bei eintretender Veränderung der Krafteinwirkung reagieren Osteoblasten und Osteoklasten im Rahmen von Remodeling-Vorgängen und erzeugen eine angepasste Knochenstruktur (KLEIN-NULEND et al. 2012). Aus diesem Grund ist die Kortikalis des Unterkiefers vergleichsweise dicker als der spongiöse Anteil dieses Knochens. Eine kompakte Schicht von kortikalem Knochen bedingt neben der erhöhten Belastbarkeit jedoch auch eine geringere Anzahl an großlumigen Blutgefäßen (PAULSEN & LÜLLMANN-RAUCH 2012). Die Vaskularisierung eines Gewebes stellt die Versorgung mit Nährstoffen und den Abtransport von Abfallstoffen sicher. Im Rahmen der Wundheilung entsteht durch die Wunde bedingte Gefäßruptur ein Hämatom, die Gefäße liefern die Entzündungsmediatoren und

Wachstumsfaktoren und tragen damit entscheidend zum Reparationsmechanismus bei (DAVIES 2003, DIEGELMANN & EVANS 2004).

Während der Phase der Einheilung eines Transplantats und des anschließenden Knochenumbaus ist aber eine ausreichende Blutzufuhr entscheidend für die erfolgreiche Osseointegration (DAVIES 2003). Diese Erkenntnis zeigt, dass durchgeführte Untersuchungen in anderen Knochen, wie zum Beispiel den Röhrenknochen der Extremitäten, in nur unzulänglicher Weise auf den Kieferknochen übertragbar sind (KABAN & GLOWACKI 1981). Die Knochenstruktur im Unterkieferwinkel besteht zum Großteil aus kortikalem Knochengewebe (KABAN & GLOWACKI 1981). Bedingt durch die direkte Nachbarschaft zu den knöchernen Alveolen ist die Struktur und ihre Oberfläche vergleichbar mit einem atrophen Unterkiefer.

Eine weitere Besonderheit dieses Operationsgebietes ist die hohe intraorale Keimbelastung. Daher stellt die Mundhöhle eine besondere Herausforderung an den Wundverschluss nach Operation dar. Bisher konnten über siebenhundert Mikroorganismen in der Mundhöhle charakterisiert werden. Deren Einfluss auf die Wundheilung ist bisher jedoch nur teilweise geklärt (AAS et al. 2005, JENKINSON 2011). Ein speicheldichter Wundverschluss liefert unter diesem Aspekt möglicherweise eine bessere Prognose hinsichtlich der Langzeitergebnisse von knochenanlagernden Operationen (KANER & FRIEDMANN 2011). Um den negativen Einfluss einer Keimbesiedelung durch die Mundhöhle auszuschließen, wurde im verwendeten Modell der Defekt mittels extraoralem Zugang geschaffen.

In der vorliegenden Studie konnte nach einem Untersuchungszeitraum von acht Wochen eine Distanz von 0,74 mm durch knöchernes Gewebe aufgefüllt werden. Diese Erkenntnis vermag den Anteil des basalen Knochenlagers an den Heilungsvorgängen nach stattgehabter Augmentation, sowie den Vergleich zu den Umständen von Einheilungsvorgängen nach augmentativen Operationen (BUCK & DUMANIAN 2012) zu beurteilen. Die Ergebnisse können dazu beitragen, die vollständige Einheilungszeit nach großflächigen augmentativen Operationen abzuschätzen, wenngleich sie nicht direkt auf den menschlichen Organismus übertragbar sind. Um das Spaltmaß zwischen Augmentat und knöcherner Unterlage zu verringern, wäre ein modifiziertes Design der aneinander liegenden

Knochenflächen denkbar, um den Heilungsvorgang zu verkürzen und eine stabile knöcherne Verbindung zu erzielen. In der vorliegenden Studie wurde die Auswertgrenze in der Mikrocomputertomographie auf 3711 HU für die Erfassung mechanisch stabiler Knochenmatrix festgelegt. Es ist davon auszugehen, dass im Inneren des Defektes die Knochenneubildung in geringerer Stabilität bereits abgeschlossen war. Wann ein augmentierter Bereich mit Zahnersatz belastet werden sollte, ist in der Literatur umstritten. In Abhängigkeit vom Zahnstatus des Patienten kann die Kaufunktion im Anschluss an augmentative Operationen für längere Zeit beeinträchtigt sein. Bisher gibt es jedoch keine Richtlinien, die den Heilungszeitraum nach Knochenaugmentation bis zur Belastung durch Zahnersatz vorgeben.

Ähnlich wie in anderen Untersuchungen zum Knochengewebe, wurden auch in dieser Studie Wistar-Ratten verwendet. Im Vergleich zum menschlichen Körper gibt es bei Ratten Unterschiede in der Knochenneubildungsrate und dem Remodeling des Knochengewebes. Im menschlichen Organismus laufen die genannten Vorgänge im Vergleich zum Rattenkörper sehr ähnlich, aber bis zu 4 mal langsamer ab (CHAKKALAKAL et al. 1999, HADJIARGYROU et al. 2002). Der Prozess des Remodelings des Knochens ist je nach Region im menschlichen Körper von unterschiedlicher Dauer (PAULSEN & LÜLLMANN-RAUCH 2012).

Es kann daraus geschlossen werden, dass im menschlichen Körper bis zur Einstellung eines Behandlungserfolgs nach großflächigen augmentativen Operationen eine weit längere Zeit zur Regeneration des Knochens benötigt wird. Die vorliegenden Ergebnisse tragen somit zu einem Überdenken der Therapiedauer nach knochenaufbauenden Operationen bei.

Die dargelegten Ergebnisse zeigen, dass kleine Spalten zwischen Augmentat und knöcherner Unterlage bereits mehrere Wochen der Heilung benötigen, um mit knöcherner Matrix aufgefüllt zu werden. Eine Schonung von augmentierten Bereichen ist somit über einen längeren Zeitraum vor definitiver prothetischer Versorgung und Kaubelastung unumgänglich.

## 5 Zusammenfassung

Die Versorgung des atrophischen Unterkiefers stellt eine große Anforderung an die präprothetische Chirurgie dar. Bei den heutzutage häufig zur Rekonstruktion verwendeten Blocktransplantaten treten neben Resorptionen gelegentlich Komplikationen bei der Einheilung auf.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, selektiv das knöcherne Regenerationspotential des Unterkieferknochens mittels Mikro-Computertomographie zu untersuchen.

Für die Untersuchung wurde bei 15 Wistar-Ratten am Unterkieferwinkel ein nicht kritischer Knochendefekt mittels Trepanbohrer geschaffen und das umliegende Periost entfernt. Je drei Tiere wurden nach 5, 10, 15, 28 und 56 Tagen geopfert, das Defektareal entnommen und mittels konventioneller Röntgendiagnostik sowie Mikro-Computertomographie untersucht. Nach 5 Tagen waren zunächst 0,05 % des Defektes verknöchert. Dieser Anteil erhöhte sich signifikant ( $p = 0,017$ ) auf 1,21 % nach 10 Tagen, 2,34 % nach 15 Tagen, 4,76 % nach 4 Wochen bis zu 29,7 % nach 8 Wochen. Der Defekt veränderte sich sichtbar ab dem 10. postoperativen Tag durch eine Abrundung der scharfen Kanten und über den Versuchszeitraum zunehmende, nach zentripetal gerichtete Mineralisierungsvorgänge. Auch nach Beendigung des Untersuchungszeitraumes waren die Defekte noch nicht mit mineralisierter Knochenmatrix aufgefüllt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Regeneration im Rattenmodell mehrere Wochen in Anspruch nimmt, um wenige Millimeter mit mineralisierter Knochenmatrix zu überbrücken. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf die Verbundheilung von Augmentat und knöcherner Unterlage bedeutet einen langen Heilungszeitraum, in dem bereits eine Stabilisierung des Augmentats gegeben ist. Jedoch sollte die frühzeitige Belastung eines Transplantates durch provisorischen Zahnersatz vor abgeschlossener Mineralisierung diskutiert werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- AAS, J. A., PASTER, B. J., STOKES, L. N., OLSEN, I., and DEWHIRST, F. E., *Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity*. J Clin Microbiol, 2005. 43(11): p. 5721-32.
- ADELL, R., LEKHOLM, U., ROCKLER, B., and BRANEMARK, P. I., *A 15-Year Study of Osseointegrated Implants in the Treatment of the Edentulous Jaw*. Int J Oral Surg, 1981. 10(6): p. 387-416.
- ALLEGRINI, S., JR., KOENING, B., JR., ALLEGRINI, M. R., YOSHIMOTO, M., GEDRANGE, T., FANGHAENEL, J., and LIPSKI, M., *Alveolar Ridge Sockets Preservation with Bone Grafting--Review*. Ann Acad Med Stetin, 2008. 54(1): p. 70-81.
- AROSARENA, O. A. and COLLINS, W. L., *Defect Repair in the Rat Mandible with Bone Morphogenetic Protein 5 and Prostaglandin E1*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. 129(10): p. 1125-30.
- ATWOOD, D. A., *Reduction of Residual Ridges: A Major Oral Disease Entity*. J Prosthet Dent, 1971. 26(3): p. 266-79.
- AWAD, M. A., LUND, J. P., SHAPIRO, S. H., LOCKER, D., KLEMETTI, E., CHEHADE, A., SAVARD, A., and FEINE, J. S., *Oral Health Status and Treatment Satisfaction with Mandibular Implant Overdentures and Conventional Dentures: A Randomized Clinical Trial in a Senior Population*. Int J Prosthodont, 2003. 16(4): p. 390-6.
- BARTEE, B. K., *Extraction Site Reconstruction for Alveolar Ridge Preservation. Part 1: Rationale and Materials Selection*. J Oral Implantol, 2001. 27(4): p. 187-93.
- BECK-BROICHSITTER, B. E., CHRISTOFZIK, D. W., DASCHNER, F., KNOCHEL, R., SMEETS, R., WARNKE, P., WILTFANG, J., and BECKER, S. T., *Endocultivation: Metabolism During Heterotopic Osteoinduction in Vivo--Monitoring with Fiber Optic Detection Devices*. Tissue Eng Part C Methods, 2012a. 18(10): p. 740-6.
- BECK-BROICHSITTER, M., GAUSS, J., SCHWEIGER, C., ROESLER, S., SCHMEHL, T., KAMPSCHULTE, M., LANGHEINRICH, A. C., and SEEGER, W., *Micro-Computed Tomography Imaging of Composite Nanoparticle Distribution in the Lung*. Int J Pharm, 2012b. 439(1-2): p. 230-3.
- BECKER, S. T., BOLTE, H., SCHUNEMANN, K., SEITZ, H., BARA, J. J., BECK-BROICHSITTER, B. E., RUSSO, P. A., WILTFANG, J., and WARNKE, P. H., *Endocultivation: The Influence of Delayed Vs. Simultaneous Application of Bmp-2 onto Individually Formed Hydroxyapatite Matrices for Heterotopic Bone Induction*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012. 41(9): p. 1153-60.
- BECKER, S. T., WARNKE, P. H., BEHRENS, E., and WILTFANG, J., *Morbidity after Iliac Crest Bone Graft Harvesting over an Anterior Versus Posterior Approach*. J Oral Maxillofac Surg, 2011. 69(1): p. 48-53.
- BOSCH, C., MELSEN, B., and VARGERVIK, K., *Importance of the Critical-Size Bone Defect in Testing Bone-Regenerating Materials*. J Craniofac Surg, 1998. 9(4): p. 310-6.
- BRANEMARK, P. I., HANSSON, B. O., ADELL, R., BREINE, U., LINDSTROM, J., HALLEN, O., and OHMAN, A., *Osseointegrated Implants in the Treatment of the Edentulous Jaw. Experience from a 10-Year Period*. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl, 1977. 16: p. 1-132.

- BUCHMAN, S. R., IGNELZI, M. A., JR., RADU, C., WILENSKY, J., ROSENTHAL, A. H., TONG, L., RHEE, S. T., and GOLDSTEIN, S. A., *Unique Rodent Model of Distraction Osteogenesis of the Mandible*. Ann Plast Surg, 2002. 49(5): p. 511-9.
- BUCK, D. W., 2ND and DUMANIAN, G. A., *Bone Biology and Physiology: Part II. Clinical Correlates*. Plast Reconstr Surg, 2012. 129(6): p. 950e-956e.
- BURCHARDT, H., *The Biology of Bone Graft Repair*. Clin Orthop Relat Res, 1983(174): p. 28-42.
- BURGHARDT, A. J., LINK, T. M., and MAJUMDAR, S., *High-Resolution Computed Tomography for Clinical Imaging of Bone Microarchitecture*. Clin Orthop Relat Res, 2011. 469(8): p. 2179-93.
- BURKHARDT, R. and LANG, N. P., *Role of Flap Tension in Primary Wound Closure of Mucoperiosteal Flaps: A Prospective Cohort Study*. Clin Oral Implants Res, 2010. 21(1): p. 50-4.
- BUZUG, T. M., *Einführung in Die Computertomographie: Mathematisch-Physikalische Grundlagen Der Bildrekonstruktion* 2005: Springer Verlag.
- CHAKKALAKAL, D. A., STRATES, B. S., MASHOOF, A. A., GARVIN, K. L., NOVAK, J. R., FRITZ, E. D., MOLLNER, T. J., and MCGUIRE, M. H., *Repair of Segmental Bone Defects in the Rat: An Experimental Model of Human Fracture Healing*. Bone, 1999. 25(3): p. 321-32.
- CHO, T. J., GERSTENFELD, L. C., and EINHORN, T. A., *Differential Temporal Expression of Members of the Transforming Growth Factor Beta Superfamily During Murine Fracture Healing*. J Bone Miner Res, 2002. 17(3): p. 513-20.
- CLAES, L., RECKNAGEL, S., and IGNATIUS, A., *Fracture Healing under Healthy and Inflammatory Conditions*. Nat Rev Rheumatol, 2012.
- CLAES, L. E., HEIGELE, C. A., NEIDLINGER-WILKE, C., KASPAR, D., SEIDL, W., MARGEVICIUS, K. J., and AUGAT, P., *Effects of Mechanical Factors on the Fracture Healing Process*. Clin Orthop Relat Res, 1998(355 Suppl): p. S132-47.
- CLAES, L. E., WILKE, H. J., AUGAT, P., RUBENACKER, S., and MARGEVICIUS, K. J., *Effect of Dynamization on Gap Healing of Diaphyseal Fractures under External Fixation*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 1995. 10(5): p. 227-234.
- CORDARO, L., AMADE, D. S., and CORDARO, M., *Clinical Results of Alveolar Ridge Augmentation with Mandibular Block Bone Grafts in Partially Edentulous Patients Prior to Implant Placement*. Clin Oral Implants Res, 2002. 13(1): p. 103-11.
- DAVIES, J. E., *Understanding Peri-Implant Endosseous Healing*. J Dent Educ, 2003. 67(8): p. 932-49.
- DE MOULIN, D., *Treatment of Facial Fractures in Hippocrates' Time*. Arch Chir Neerl, 1974. 26(4): p. 283-8.
- DIEGELMANN, R. F. and EVANS, M. C., *Wound Healing: An Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing*. Front Biosci, 2004. 9: p. 283-9.
- DONNEYS, A., NELSON, N. S., DESHPANDE, S. S., BOGUSLAWSKI, M. J., TCHANQUE-FOSSUO, C. N., FARBERG, A. S., and BUCHMAN, S. R., *Quantifying Mineralization Using Bone Mineral Density Distribution in the Mandible*. J Craniofac Surg, 2012. 23(5): p. 1502-6.
- EINHORN, T. A., *The Cell and Molecular Biology of Fracture Healing*. Clin Orthop Relat Res, 1998(355 Suppl): p. S7-21.
- EINHORN, T. A., *The Science of Fracture Healing*. J Orthop Trauma, 2005. 19(10 Suppl): p. S4-6.

- ENGELKE, K., KAROLCZAK, M., LUTZ, A., SEIBERT, U., SCHALLER, S., and KALENDER, W., *Micro-Ct. Technology and Application for Assessing Bone Structure*. Radiologe, 1999. 39(3): p. 203-12.
- FELDKAMP, L. A., GOLDSTEIN, S. A., PARFITT, A. M., JESION, G., and KLEEREKOPER, M., *The Direct Examination of Three-Dimensional Bone Architecture in Vitro by Computed Tomography*. J Bone Miner Res, 1989. 4(1): p. 3-11.
- FELICE, P., MARCHETTI, C., IEZZI, G., PIATTELLI, A., WORTHINGTON, H., PELLEGRINO, G., and ESPOSITO, M., *Vertical Ridge Augmentation of the Atrophic Posterior Mandible with Interpositional Bloc Grafts: Bone from the Iliac Crest Vs. Bovine Anorganic Bone. Clinical and Histological Results up to One Year after Loading from a Randomized-Controlled Clinical Trial*. Clin Oral Implants Res, 2009. 20(12): p. 1386-93.
- GARGARI, M., OTTRIA, L., NEZZO, M., NERONI, L., and FANUCCI, E., *Cone Beam Ct Use in the Pre-Prosthetic Evaluation of Endodontically Treated of the Rear Maxilla*. Oral Implantol (Rome), 2012. 5(2-3): p. 42-6.
- GERRITSEN, A. E., ALLEN, P. F., WITTER, D. J., BRONKHORST, E. M., and CREUGERS, N. H., *Tooth Loss and Oral Health-Related Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Health Qual Life Outcomes, 2010. 8: p. 126.
- GIANNOUDIS, P. V., DINOPOULOS, H., and TSIRIDIS, E., *Bone Substitutes: An Update*. Injury, 2005. 36 Suppl 3: p. S20-7.
- GOODSHIP, A. E. and KENWRIGHT, J., *The Influence of Induced Micromovement Upon the Healing of Experimental Tibial Fractures*. J Bone Joint Surg Br, 1985. 67(4): p. 650-5.
- GRILLENBERGER, A. and FRITSCH, E., *Computertomographie: Einführung in Ein Modernes Bildgebendes Verfahren* 2007: Facultas Verlag.
- GRUNDNES, O. and REIKERAS, O., *Blood Flow and Mechanical Properties of Healing Bone. Femoral Osteotomies Studied in Rats*. Acta Orthop Scand, 1992. 63(5): p. 487-91.
- GUO, J., MENG, Z., CHEN, G., XIE, D., CHEN, Y., WANG, H., TANG, W., LIU, L., JING, W., LONG, J., GUO, W., and TIAN, W., *Restoration of Critical-Size Defects in the Rabbit Mandible Using Porous Nanohydroxyapatite-Polyamide Scaffolds*. Tissue Eng Part A, 2012. 18(11-12): p. 1239-52.
- HADJIARGYROU, M., LOMBARDO, F., ZHAO, S., AHRENS, W., JOO, J., AHN, H., JURMAN, M., WHITE, D. W., and RUBIN, C. T., *Transcriptional Profiling of Bone Regeneration. Insight into the Molecular Complexity of Wound Repair*. J Biol Chem, 2002. 277(33): p. 30177-82.
- HAGBERG, C., *Electromyography and Bite Force Studies of Muscular Function and Dysfunction in Masticatory Muscles*. Swed Dent J Suppl, 1986. 37: p. 1-64.
- HALL, B. K. and MIYAKE, T., *All for One and One for All: Condensations and the Initiation of Skeletal Development*. Bioessays, 2000. 22(2): p. 138-47.
- HATHCOCK, J. T. and STICKLE, R. L., *Principles and Concepts of Computed Tomography*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1993. 23(2): p. 399-415.
- HEYDECKE, G., *Patient-Based Outcome Measures: Oral Health-Related Quality of Life*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2002. 112(6): p. 605-11.
- HOLLINGER, J. O. and KLEINSCHMIDT, J. C., *The Critical Size Defect as an Experimental Model to Test Bone Repair Materials*. J Craniofac Surg, 1990. 1(1): p. 60-8.

- HOSHINO, M., UESUGI, K., and YAGI, N., *Phase-Contrast X-Ray Microtomography of Mouse Fetus*. Biol Open, 2012. 1(3): p. 269-74.
- HOUNSFIELD, G. N., *Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography). 1. Description of System*. Br J Radiol, 1973. 46(552): p. 1016-22.
- JACOBSEN, F. S., *Periosteum: Its Relation to Pediatric Fractures*. J Pediatr Orthop B, 1997. 6(2): p. 84-90.
- JAVED, F. and ROMANOS, G. E., *The Role of Primary Stability for Successful Immediate Loading of Dental Implants. A Literature Review*. J Dent, 2010. 38(8): p. 612-20.
- JENKINSON, H. F., *Beyond the Oral Microbiome*. Environ Microbiol, 2011. 13(12): p. 3077-87.
- KABAN, L. B. and GLOWACKI, J., *Induced Osteogenesis in the Repair of Experimental Mandibular Defects in Rats*. J Dent Res, 1981. 60(7): p. 1356-64.
- KAHNBERG, K. E., NYSTROM, E., and BARTHOLDSSON, L., *Combined Use of Bone Grafts and Branemark Fixtures in the Treatment of Severely Resorbed Maxillae*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1989. 4(4): p. 297-304.
- KALENDER, W., *Grundlagen Und Technik Der Spiral-Ct*. Der Radiologe, 1999. 39(9): p. 809-819.
- KALENDER, W. A., DEAK, P., KELLERMEIER, M., VAN STRATEN, M., and VOLLMAR, S. V., *Application- and Patient Size-Dependent Optimization of X-Ray Spectra for Ct*. Med Phys, 2009. 36(3): p. 993-1007.
- KALRA, M. K., MAHER, M. M., TOTH, T. L., HAMBERG, L. M., BLAKE, M. A., SHEPARD, J. A., and SAINI, S., *Strategies for Ct Radiation Dose Optimization*. Radiology, 2004. 230(3): p. 619-28.
- KANER, D. and FRIEDMANN, A., *Soft Tissue Expansion with Self-Filling Osmotic Tissue Expanders before Vertical Ridge Augmentation: A Proof of Principle Study*. J Clin Periodontol, 2011. 38(1): p. 95-101.
- KLEIN-NULEND, J., BACABAC, R. G., and BAKKER, A. D., *Mechanical Loading and How It Affects Bone Cells: The Role of the Osteocyte Cytoskeleton in Maintaining Our Skeleton*. Eur Cell Mater, 2012. 24: p. 278-91.
- KOMATSU, D. E. and WARDEN, S. J., *The Control of Fracture Healing and Its Therapeutic Targeting: Improving Upon Nature*. J Cell Biochem, 2010. 109(2): p. 302-11.
- KUBLER, N. R., *Osteoinduction and -Reparation*. Mund Kiefer Gesichtschir, 1997. 1(1): p. 2-25.
- KUJOORY, M. A., HILLMAN, B. J., and BARRETT, H. H., *High-Resolution Computed Tomography of the Normal Rat Nephrogram*. Invest Radiol, 1980. 15(2): p. 148-54.
- LINK, T. M., *Osteoporosis Imaging: State of the Art and Advanced Imaging*. Radiology, 2012. 263(1): p. 3-17.
- MARCHETTI, C., TRASARTI, S., CORINALDESI, G., and FELICE, P., *Interpositional Bone Grafts in the Posterior Mandibular Region: A Report on Six Patients*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2007. 27(6): p. 547-55.
- MORJARIA, K. R., WILSON, R., and PALMER, R. M., *Bone Healing after Tooth Extraction with or without an Intervention: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. Clin Implant Dent Relat Res, 2012.
- NEDIR, R., BISCHOF, M., SZMUKLER-MONCLER, S., BERNARD, J. P., and SAMSON, J., *Predicting Osseointegration by Means of Implant Primary Stability*. Clin Oral Implants Res, 2004. 15(5): p. 520-8.



- PAULSEN, F. and LÜLLMANN-RAUCH, R., *Taschenlehrbuch Histologie* 2012: Thieme.
- RAGHOEBAR, G. M., MEIJER, H. J., STELLINGSMA, K., and VISSINK, A., *Addressing the Atrophied Mandible: A Proposal for a Treatment Approach Involving Endosseous Implants*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2011. 26(3): p. 607-17.
- REDDI, A. H., *Morphogenesis and Tissue Engineering of Bone and Cartilage: Inductive Signals, Stem Cells, and Biomimetic Biomaterials*. Tissue Eng, 2000. 6(4): p. 351-9.
- REITEMEIER, B., SCHWENZER, N., and EHRENFELD, M., *Einführung in Die Zahnmedizin* 2006: Georg Thieme Verlag.
- ROGERS, G. F. and GREENE, A. K., *Autogenous Bone Graft: Basic Science and Clinical Implications*. J Craniofac Surg, 2012. 23(1): p. 323-7.
- SATHYANARAYANA, H. P., PREMKUMAR, S., and MANJULA, W., *Assessment of Maximum Voluntary Bite Force in Adults with Normal Occlusion and Different Types of Malocclusions*. J Contemp Dent Pract, 2012. 13(4): p. 534-8.
- SCHLEGEL, K.-A. and EITNER, S., *Schwerwiegende Komplikationen Nach Implantation*, in *YOUNG ITI Meeting 2012 - Grenzbereiche und Komplikationen in der Implantologie* 2012: Konstanz.
- SCHMITZ, J. P. and HOLLINGER, J. O., *The Critical Size Defect as an Experimental Model for Craniomandibulofacial Nonunions*. Clin Orthop Relat Res, 1986(205): p. 299-308.
- SCHNEIDER, R., *Imaging of Osteoporosis*. Rheum Dis Clin North Am, 2013. 39(3): p. 609-31.
- SCHOENFELD, A. J., BONO, C. M., MCGUIRE, K. J., WARHOLIC, N., and HARRIS, M. B., *Computed Tomography Alone Versus Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Identification of Occult Injuries to the Cervical Spine: A Meta-Analysis*. J Trauma, 2010. 68(1): p. 109-13; discussion 113-4.
- STRECKBEIN, P., JACKEL, S., MALIK, C. Y., OBERT, M., KAHLING, C., WILBRAND, J. F., ZAHNER, D., HEIDINGER, K., KAMPSCHULTE, M., PONS-KUHNEMANN, J., KOHLER, K., SAUER, H., KRAMER, M., and HOWALDT, H. P., *Reconstruction of Critical-Size Mandibular Defects in Immunoincompetent Rats with Human Adipose-Derived Stromal Cells*. J Craniomaxillofac Surg, 2013.
- STRUB, J. R., KERN, M., TÜRPEL, J. C., WITKOWSKI, S., HEYDECKE, G., and WOLFART, S., *Curriculum Prothetik Band 3*. Vol. 4. 2011.
- STRUB, J. R., TÜRPEL, J. C., WITKOWSKI, S., HÜRZELER, M. B., and KERN, M., *Curriculum Prothetik Band 1*. Vol. 3. 2005. 60 - 62.
- SUHR, D., *Schicksal: Wenn Krankheiten Geschichte Schreiben* 2007, Gelnhausen: Wagner Verlag.
- SZMUKLER-MONCLER, S. and DUBRUILLE, J. H., *Is Osseointegration a Requirement for Success in Implant Dentistry?* Clin Mater, 1990. 5(2-4): p. 201-8.
- TALLGREN, A., *The Continuing Reduction of the Residual Alveolar Ridges in Complete Denture Wearers: A Mixed-Longitudinal Study Covering 25 Years*. J Prosthet Dent, 1972. 27(2): p. 120-32.
- TALLGREN, A., *The Continuing Reduction of the Residual Alveolar Ridges in Complete Denture Wearers: A Mixed-Longitudinal Study Covering 25 Years*. 1972. J Prosthet Dent, 2003. 89(5): p. 427-35.

- TALLGREN, A., *Positional Changes of Complete Dentures. A 7-Year Longitudinal Study*. Acta Odontol Scand, 1969. 27(5): p. 539-61.
- THORWARTH, M., EULZER, C., BADER, R., WOLF, C., SCHMIDT, M., and SCHULTZE-MOSGAU, S., *Free Flap Transfer in Cranio-Maxillofacial Surgery: A Review of the Current Data*. Oral Maxillofac Surg, 2008. 12(3): p. 113-24.
- TSIRIDIS, E., UPADHYAY, N., and GIANNOUDIS, P., *Molecular Aspects of Fracture Healing: Which Are the Important Molecules?* Injury, 2007. 38 Suppl 1: p. S11-25.
- TURKYILMAZ, I., COMPANY, A. M., and MCGLUMPHY, E. A., *Should Edentulous Patients Be Constrained to Removable Complete Dentures? The Use of Dental Implants to Improve the Quality of Life for Edentulous Patients*. Gerodontology, 2010. 27(1): p. 3-10.
- VERDUGO, F., D'ADDONA, A., and PONTON, J., *Clinical, Tomographic, and Histological Assessment of Periosteal Guided Bone Regeneration with Cortical Perforations in Advanced Human Critical Size Defects*. Clin Implant Dent Relat Res, 2012. 14(1): p. 112-20.
- WARNKE, P. H., SPRINGER, I. N., WILTFANG, J., ACIL, Y., EUFINGER, H., WEHMOLLER, M., RUSSO, P. A., BOLTE, H., SHERRY, E., BEHRENS, E., and TERHEYDEN, H., *Growth and Transplantation of a Custom Vascularised Bone Graft in a Man*. Lancet, 2004. 364(9436): p. 766-70.
- WILTFANG, J., JATSCHMANN, N., HEDDERICH, J., NEUKAM, F. W., SCHLEGEL, K. A., and GIERLOFF, M., *Effect of Deproteinized Bovine Bone Matrix Coverage on the Resorption of Iliac Cortico-Spongeous Bone Grafts - a Prospective Study of Two Cohorts*. Clin Oral Implants Res, 2012.
- YERIT, K. C., POSCH, M., HAINICH, S., TURHANI, D., KLUG, C., WANSCHITZ, F., WAGNER, A., WATZINGER, F., and EWERS, R., *Long-Term Implant Survival in the Grafted Maxilla: Results of a 12-Year Retrospective Study*. Clin Oral Implants Res, 2004. 15(6): p. 693-9.

## 7 Anhang

### 7.1 Tierversuchsgenehmigung

Ministerium für Landwirtschaft,  
Umwelt und ländliche Räume  
des Landes Schleswig-Holstein



Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume |  
Postfach 71 51 | 24171 Kiel

Frau  
Dr. Benedicta Beck-Broichsitter  
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Kiel  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 26  
24105 Kiel

Ihr Antrag vom: 12.09.2011

Mein Zeichen: V 312-72241.121-14 (103-8/11)

Herr Buttchereit

Telefon: 0431 988-7128  
Telefax: 0431 988-7042

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. Gerhard Schultheiß  
Tierschutzbeauftragter der  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Olshausenstraße 40  
24098 Kiel

5. Oktober 2011

#### Genehmigung zur Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Sehr geehrte Frau Dr. Beck-Broichsitter,

gemäß § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206), zuletzt geändert durch Gesetz vom 15. Juli 2009 (BGBl. I S. 1950), erteile ich Ihnen die Genehmigung, im Rahmen des Versuchsvorhabens

Genexpressionsanalyse während der Knochendefektheilung  
in der Mandibula im Rattenmodell

zu Versuchszwecken Eingriffe und Behandlungen an Tieren vorzunehmen.

Die Genehmigung ist mit folgenden Nebenbestimmungen verbunden:

1. Es dürfen bis zu 50 Ratten verwendet werden.
2. Die Genehmigung ist bis zum 31. Oktober 2013 befristet.  
Sie kann auf formlosen, hinreichend begründeten Antrag um ein Jahr verlängert werden, sofern keine wesentlichen Änderungen der Genehmigungsvoraussetzungen eingetreten sind.
3. Leiter des Versuchsvorhabens:  
Herr PD Dr. Dr. Stephan Becker

- 2 -

4. Sein Stellvertreter:  
Herr Prof. Dr. Jörg Wiltfang
5. Wechselt der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter, so ist mir diese Änderung unverzüglich anzuzeigen; die Genehmigung gilt weiter, wenn sie nicht innerhalb eines Monats widerrufen wird.
6. Verantwortlicher Tierarzt nach § 9 Abs. 2 Nr. 8 Tierschutzgesetz:  
Herr Prof. Dr. Gerhard Schultheiß
7. Weitere Nebenbestimmungen:  
Keine.

Die im Antrag gemachten Angaben sind Bestandteil dieser Genehmigung. Sofern vorstehend abweichende Nebenbestimmungen getroffen wurden, gehen diese den Angaben im Antrag vor.


Die Bestimmungen der §§ 8, 9 und 9a Tierschutzgesetz sowie der §§ 116 und 117 des Landesverwaltungsgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. Juni 1992 (GVOBl. Schl.-H. S. 243) sind zu beachten.

Ich weise insbesondere darauf hin, dass Tierversuche nur durch den in § 9 Abs. 1 Tierschutzgesetz genannten Personenkreis durchgeführt werden dürfen.

#### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Zustellung schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle Klage beim Verwaltungsgericht Schleswig-Holstein in 24837 Schleswig, Brockdorff-Rantzau-Straße 13, erhoben werden.

Mit freundlichen Grüßen

  
Dr. Sekulla

## **7.2 Bildnachweis**

Abbildung 7: verwendete Röntgengeräte, linker Bildabschnitt: LX 60, © Faxitron Bioptics, LLC, Tucson, Arizona, 2013; mit freundlicher Genehmigung von Paul McEvoy, Marketing Communications Manager

## 8 Danksagung

Herrn PD Dr. Dr. Stephan Becker danke ich herzlich für die Vergabe dieses interessanten Themas, sowie für seine engagierte Betreuung bei der Durchführung der Untersuchungen und seine konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang (Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel) danke ich für die Bereitstellung der Arbeitsmittel und des Umfeldes zur Durchführung der vorliegenden Studie.

Mein großer Dank gilt Frau Dr. Dr. Benedicta Beck- Broichsitter. Vielen Dank für dein trotz beruflicher Belastung offenes Ohr und die wertvolle Unterstützung in der Promotionszeit. Die Zusammenarbeit mit dir war und ist großartig.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. David Christofzik. Auch in dieser beruflichen Angelegenheit warst du mir eine wunderbare Stütze. Danke für deine Ausdauer, konstruktive Kritik und emotionale Zusprache in jeder Phase des Studiums und der Promotion.

Meinen Freunden und Kollegen danke ich herzlich für die vielen Aufmunterungen, Hinweise und vor allem für die schöne gemeinsame Zeit.

Bei meinen Eltern und meinem Bruder möchte ich mich abschließend bedanken. Ohne euren unermüdlichen Zuspruch und die stete Unterstützung in jeder Hinsicht wäre weder das Studium noch die Abfassung der Promotionsarbeit möglich gewesen.

## 9 Lebenslauf

### *Persönliche Daten*

---

Name: Anne Garling

Anschrift: Feldstrasse 83  
24105 Kiel

Geburtsdatum: 08.07.1985

Geburtsort: Schwerin

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familie: Mutter: Dr. med. Ulrike Garling, geb. Hafemeister, Kardiologin  
Vater: Dr. med. Holger Garling, Zahnarzt  
Bruder: Fritz Garling, Arzt

### *Ausbildung*

---

09/1991–08/1995 Wilhelm-Höcker Grundschule Schwerin

09/1995–06/2004 Gymnasium Fridericianum Schwerin

06/2004 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

01/2005–10/2005 Ausbildung zur Zahntechnikerin  
Feine Zahntechnik Dehn & Storm Schwerin

10/2005–12/2010	Studium der Zahnmedizin an der  Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
12/2010	Approbation als Zahnärztin
seit 04/2011	Assistenz Zahnärztin in der  Klinik für Zahn- Mund und Kieferheilkunde,  Abt. für zahnärztliche Prothetik,  Propädeutik und Werkstoffkunde  Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
11/2011	Aufnahme der Promotionsarbeit  „Untersuchung des regenerativen Potentials der Mandibula mittels unkritischem Defektmodell in der Ratte“

### *Publikationen*

---

HAGEMANN A, GARLING A, CHRISTOFZIK D, MATZ K, VOLLRATH O, SCHÖTTLER J, CREMER J, LUTTER G, *Surgical Treatment For Infective Endocarditis: A Contemporary Picture Of Patients Profile, Disease Characteristics And Outcome*, SOCIETY FOR HEART VALVE DISEASE & HEART VALVE SOCIETY OF AMERICA. BARCELONA 2011

FLÖRKE C, GARLING A, CHRISTOFZIK D, VOLLRATH O, HAGEMANN A, LUTTER G, DÖRFER C, *Eine retrospektive Untersuchung zur leitliniengerechten Antibiotikaprophylaxe nach chirurgisch erfolgter Intervention bei akuter Endokarditis.*, 18. GAA JAHRESTAGUNG,. KÖLN: DEUTSCHES NETZWERK VERSORGUNGSFORSCHUNG E.V., GESELLSCHAFT FÜR ARZNEIMITTELANWENDUNGSFORSCHUNG UND ARZNEIMITTELEPIDEMIOLOGIE E.V., 2011

BECK-BROICHSITTER BE, JESCHKE A, GARLING A, SMEETS R, BARVENCIK F, WILTFANG J, BECKER ST, *Dreidimensionale Evaluation des regenerativen Potentials der Mandibula*, 63. JAHRESTAGUNG DER ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KIEFERCHIRURGIE & 34. JAHRESTAGUNG DES ARBEITSKREISES FÜR ORALPATHOLOGIE UND ORALMEDIZIN 2013

BECK-BROICHSITTER B.E., GARLING A, KOEHNE T, BARVENCIK F, SMEETS R, MEHL C, JESCHKE A, WILTFANG J, BECKER ST, *3D-tracking the regenerative potential of the mandible with micro-CTs.*, JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, 2014